



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**EFFECTO DE UN ANÁLOGO DE LA SOMATOSTATINA  
( OCTREOTIDE) SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE  
LEPTINA, AMILASA Y LIPASA PANCREÁTICA EN  
PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE LA PRÓSTATA  
(ESTADIO D-2) .**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**EDUARDO MANUEL VADILLO ROSADO**

**ASESORES: M.F.C. MARIA EUGENIA POSADA GALARZA  
DR. MANUEL JESÚS VADILLO BUENFIL  
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA  
CUAUTITLAN IZCALLI, EDO DE MEX.**

**2006**



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.

## **Agradecimientos.**

Gracias mamá, por darme el perfil de humildad y amor que a mi gusto se requiere en la vida. Gracias por tu amor y apoyo en todas las cosas que me propongo. Te amo.

*Gracias papá, por ser un ejemplo a seguir en muchas de las cosas en la vida, por tus consejos y sabiduría. Te amo.*

*Gracias Pris, Poncho y Fabis, el amor de hermanos es algo de lo mas grande que puede existir. Los amo.*

*Daniel, che, no sabes lo que significa tu amistad. Un placer conocerte y lo que falta. Te estimo y te quiero amigo.*

*Ariel, tanto tiempo, infinitamente pequeño lo que se ha compartido. Te estimo y te quiero amigo.*

*Giselle, no creí que hubiera mujeres tan guapas y pensantes y con un verdadero sentido y estilo de vida. Calidad impresionante en persona. Te quiero y te estimo amiga.*

*Moisés, gran amistad, apúrale con esos planes, chimenea psicológica de ideas.*

*Maestra Maria Eugenia Posada Galarza, gracias por todo su apoyo, comprensión y amistad así como por esa maravillosa cátedra de Farmacología I.*

*Dr. Gilda Flores Rosales, Dr. Sandra Díaz – Barriga Arceo, Q.F.B. Antonio Sánchez, Q.F.B. Ángel Martínez, Maestra Andrea Becerril, gracias a ustedes tengo la mente entregada a la ciencia, gracias por sus consejos. Excelentes cátedras.*

*Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México la máxima casa de estudios del país, es un honor pertenecer a tus filas de egresados.*

*Gracias a las maestras Idalia Ávila, Maria Esther Revuelta, Beatriz Maya y al doctor Francisco López, por tomar un poco de su tiempo para la revisión del trabajo.*

*Gracias a todo el equipo de trabajo del laboratorio central, reumatología y medicina nuclear del H.E.C.M.N. La Raza.*

# Índice

	Hoja
<b>1. Introducción.....</b>	<b>4</b>
1.1. Planteamiento del problema.....	7
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>8</b>
2.1. Objetivo General.....	8
2.2. Objetivos específicos.....	8
<b>3. Hipótesis.....</b>	<b>9</b>
<b>4. Generalidades.....</b>	<b>10</b>
4.1. Cáncer.....	10
4.1.1. Etiología del cáncer.....	11
4.1.1.1. Virus.....	11
4.1.1.2. Factores químicos.....	12
4.1.1.3. Factores físicos.....	15
4.1.1.4. Factores hormonales.....	17
4.1.1.5. Factores de riesgo.....	18
4.1.2. Epidemiología del cáncer.....	19
4.2. Cáncer de próstata.....	19
4.2.1. Patología.....	20
4.2.2. Factores de riesgo.....	21
4.2.3. Diagnóstico.....	23
4.3. Tratamiento del cáncer.....	26
4.3.1. Cirugía.....	26
4.3.2. Quimioterapia.....	27
4.3.2.1. Agentes hormonales.....	28
4.3.2.2. Alquilantes antitumorales.....	30

4.3.2.3.	Agentes de diferenciación celular.....	32
4.3.2.4.	Cisplatino y análogos.....	33
4.3.2.5.	Agentes quimioterapéuticos miscelaneos.....	35
4.3.2.6.	Inhibidores de topoisomerasas.....	36
4.3.2.7.	Agentes antimicrotúbulo.....	39
4.3.2.8.	Antimetabolitos.....	40
4.3.3.	Radioterapia.....	42
4.3.4.	Terapia biológica.....	44
4.4.	Tratamiento del cáncer de próstata.....	45
4.4.1.	Cirugía.....	45
4.4.2.	Radioterapia.....	46
4.4.3.	Quimioterapia.....	48
5.	Metodología.....	53
5.1.	Diagrama de flujo.....	56
6.	Fundamentos.....	57
6.1.	Lipasa.....	57
6.2.	Amilasa.....	57
6.3.	Leptina.....	57
6.4.	Antígeno prostático específico ( PSA ).....	58
7.	Resultados.....	59
8.	Estadística.....	64
9.	Análisis de resultados.....	65
10.	Conclusiones.....	67

<b>11. Propuesta.....</b>	<b>68</b>
<b>12. Referencias.....</b>	<b>69</b>
<b>13. Anexos.....</b>	<b>102</b>

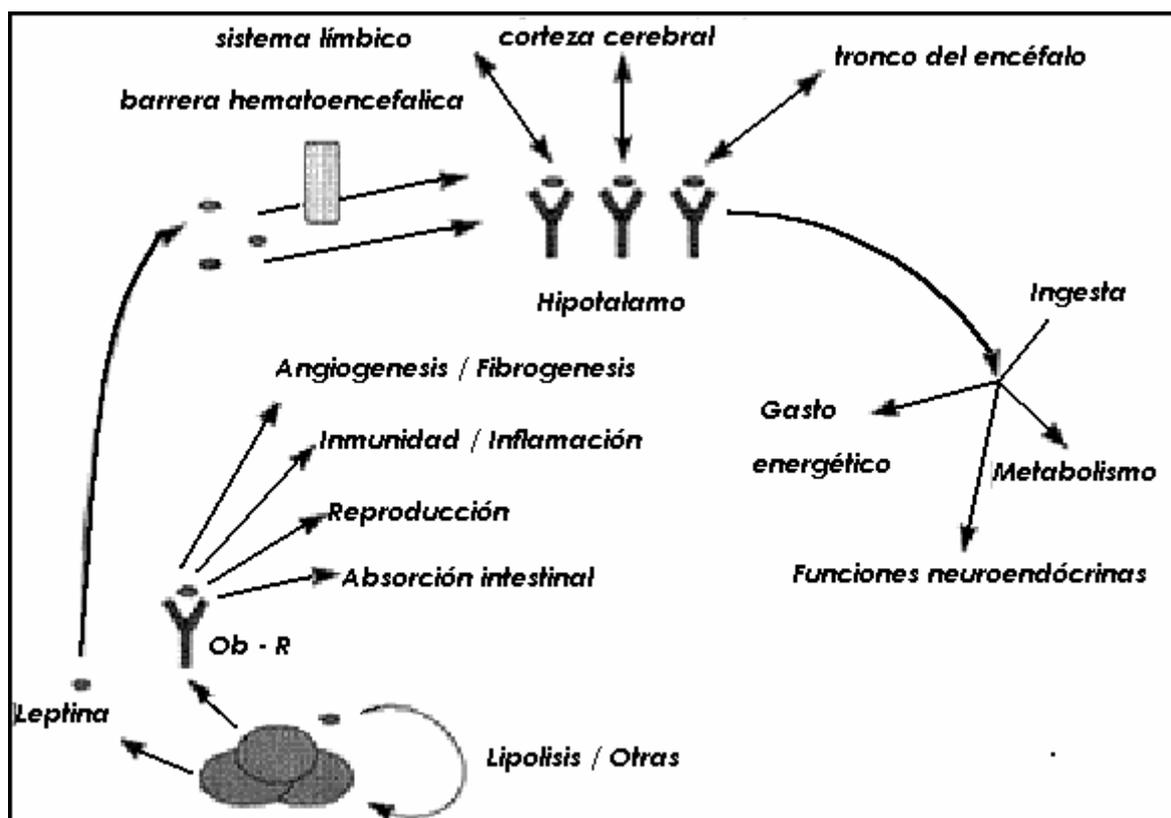
# 1. Introducción.

El cáncer de próstata va en aumento en el varón siendo la tercera causa de muerte a nivel mundial y la segunda en la población masculina mexicana<sup>1</sup>. El tratamiento de elección para ésta neoplasia es el quirúrgico en sus etapas iniciales, pero cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados, la hormonoterapia es la que ha demostrado proporcionar los mejores resultados, mejorando por mucho la calidad de vida de los pacientes, existiendo diferentes compuestos que han sido sintetizados a lo largo de los años<sup>2-6</sup>, entre los cuales se encuentran los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), destacando al Cetrorelix como uno de los antagonistas más potentes que se utiliza en la quimioterapia del cáncer de mama, ovario y próstata<sup>3,4</sup>. Algunos agonistas han demostrado tener aplicaciones clínicas en oncología y ginecología. Los análogos citotóxicos de la bombesina, en batracios y el péptido liberador de gastrina (GRP) en el caso de los humanos también, a lo largo de su historia, se han utilizado para el tratamiento del cáncer de pulmón, cerebro y próstata<sup>3-7</sup>.

Durante 20 años, se han sintetizado moléculas análogas a la somatostatina, tal es el caso del potente Octreotide (Sandostatin)<sup>8</sup> y el Vapriotide (RC-160)<sup>9</sup>, que ejercen su efecto interactuando con 5 subtipos de receptores en diferentes células blanco<sup>10</sup>. Estas dos moléculas se han utilizado en la quimioterapia contra enfermedades como cáncer del tracto gastrointestinal, ovario, mama, carcinoma de células renales y próstata.

Una hormona que es biosintetizada principalmente en los adipocitos es la Leptina, ésta es secretada en proporción a la masa corporal de un individuo, sin embargo, se han encontrado altos niveles de leptina<sup>11</sup>, en pacientes con caquexia, trastorno que altera el metabolismo de los carbohidratos, asociado a cambios en la secreción y sensibilidad a la insulina, alterando también el metabolismo lipídico y proteico<sup>12</sup>. La leptina actúa en diversos tejidos; y en el cerebro, particularmente en el hipotálamo regulando la ingesta nutricional y el apetito.

Figura No.1.1. Señalización de la Leptina en los tejidos celulares humanos.



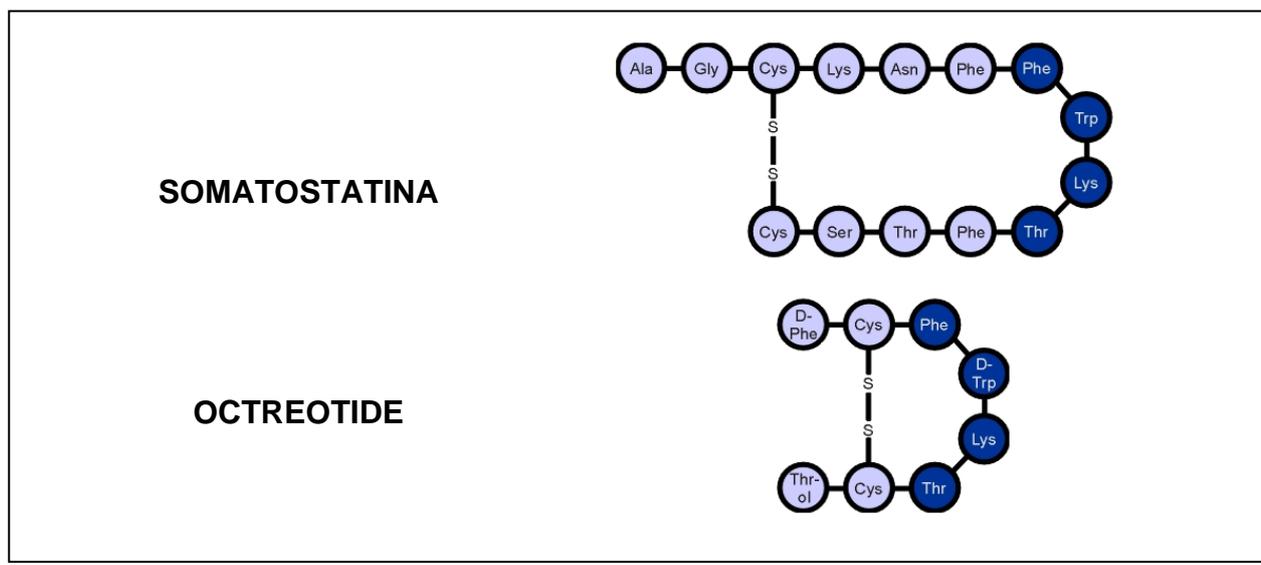
Cabe destacar que esta proteína actúa como modulador negativo del tejido en donde es biosintetizada y ha demostrado estimular el crecimiento de la próstata y la angiogénesis, radicando aquí la importancia de su determinación. Pero hablando de esta hormona, no podemos dejar fuera a la somatostatina, un tetradecapéptido que se encuentra ampliamente distribuido en el cuerpo humano y fue aislada originalmente del hipotálamo como un factor inhibidor de la hormona de crecimiento, sin embargo se ha encontrado en otros tejidos, y tiene numerosas funciones en las células entre las que se encuentran la inhibición de la secreción hormonal y la proliferación celular<sup>13, 14</sup>. Se ha visto en estudios recientes, que existe relación entre los niveles séricos de éstas dos hormonas, es decir, que cuando la leptina se encuentra en concentraciones elevadas, la somatostatina se encuentra en bajas concentraciones, debido a la inhibición de la somatostatina hipotalámica así como sus niveles de RNAm, sin embargo la leptina no influye en la liberación de somatostatina.

La Leptina tiene estrecha relación con la hormona del crecimiento (GH) así como con la insulina, ya que se ha observado que a bajas concentraciones de esta hormona, existen altas cifras de GH en pacientes con carcinoma prostático<sup>15</sup>. En contraste a esto, la Leptina estimula la secreción de la GH<sup>16</sup> encontrándose a elevadas concentraciones de la misma, bajas concentraciones de Leptina y viceversa.

A la fecha, la ciencia ha dado a luz varias opciones para tratar este tipo de enfermedades, tal es el caso de la terapia farmacológica, radioterapia, cirugía, además de la terapia biológica, que implementa estrategias más dirigidas hacia tejidos blanco, sin embargo todavía sin resultados contundentes. También, la tecnología ha aportado muchísimo en cuanto a técnicas para el diagnóstico no solo de esta patología, destacando entre las más importantes a la endoscopia, en todas sus modalidades, los “screening”, para diferentes tipos de cáncer, las tomografías, resonancia magnética, representación por imagen con radionúcleos, ecografías, radiología intervencionista, además de las múltiples pruebas de laboratorio con las que se cuentan, tal es el caso del Antígeno Prostático Específico ( PSA ).

Un fármaco que ha despertado inquietud a los ojos del mundo es el Octreotide, proteína sintética constituida por 8 aminoácidos, análoga a la somatostatina, que ha demostrado ser útil en la en la lucha contra el cáncer y el síndrome de la inmunodeficiencia humana (SIDA)

**Figura No. 1.2. Estructura y comparación del Octreotide y la Somatostatina.**



En estudios previos se ha observado que en pacientes con carcinoma pancreático los niveles séricos de amilasa y lipasa, por efecto del Octreotide (Sandostatina)<sup>17</sup> tienden a bajar, sin embargo, esto no se ha cuantificado en pacientes con cáncer de próstata, exceptuando a la insulina, que disminuye con la administración de este análogo peptídico<sup>18</sup>, y que se ha asociado como factor de crecimiento para las células prostáticas<sup>19</sup>,despertando sospechas de que esta hormona, aumenta el riesgo de cáncer de éste órgano. También, en estudios recientes, se ha estudiado que esta hormona, altera la liberación del factor de liberación de la hormona de crecimiento (GHRH) así como

otras hormonas hipotalámicas, lo que despierta interés en cuanto a los efectos sobre la leptina y el cáncer de próstata. Ya que de resultar confirmativa la hipótesis planteada, se lograría además de todos los efectos benéficos del fármaco, controlar un factor de riesgo en esta neoplasia.

## **1.1. Planteamiento del problema.**

El cáncer de próstata aún es una enfermedad poco conocida y se ha observado un gran aumento específicamente en países desarrollados, tal es el caso de Estados Unidos y Canadá, sin embargo, este fenómeno también se da en México.

El 75% de los casos reportados en el mundo se han suscitado en varones de 65 años o más, dato que indica que esta patología afecta principalmente en la etapa de vejez<sup>20</sup>.

Estudios recientes han demostrado que la Leptina, se encuentra incrementada en pacientes con cáncer avanzado de la próstata aún en presencia de un índice de masa corporal normal<sup>21</sup>.

En la actualidad se estudia esta hormona ya que se ha observado tiene una estrecha relación con la incidencia del cáncer de la próstata<sup>22</sup>, además de que podría actuar como un factor de crecimiento tumoral de éste órgano y participar en la fisiopatología de ésta neoplasia con repercusión en la calidad y sobrevida de los pacientes. Estos resultados nos estimulan al estudio del efecto agudo de los análogos de la Somatostatina sobre la Leptina, ya que la tasa de mortalidad con respecto a esta neoplasia va aumentando de manera alarmante, haciendo necesaria la búsqueda de más herramientas para combatir este tipo de enfermedades. Aunado a esto, se conocerá cada vez más esta enfermedad lo que ayudará en el futuro para su plena comprensión.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo General.**

- Conocer la acción del análogo de Somatostatina (Octreotide) mediante la cuantificación de los niveles séricos de Leptina, Antígeno Prostático Específico (PSA), Amilasa y Lipasa Pancreáticas para plantear la posibilidad de establecer a dicho fármaco como terapia de elección para el cáncer de próstata en estadios avanzados.

### **2.2. Objetivos Específicos.**

- Determinar los niveles séricos de Leptina por radioinmunoanálisis, antes y después de la administración del análogo de la somatostatina (Octreotide) en pacientes con cáncer de próstata avanzado (Estadio D-2).
- Determinar los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA) por radioinmunoanálisis durante la administración del análogo de la Somatostatina ( Octreotide ) en pacientes con carcinoma avanzado de la próstata (Estadio D-2).
- Determinar los niveles séricos de Amilasa y Lipasa pancreática mediante espectrofotometría antes y después de la administración del análogo de la Somatostatina (Octreotide) en pacientes con cáncer avanzado de la próstata (Estadio D-2).

### **3. Hipótesis**

Sí el Octreotide interactúa con los receptores de Somatostatina en células pancreáticas exocrinas, adipocitos y células prostáticas, entonces, debido a que ésta sustancia es análoga a la molécula natural, la actividad exocrina de éstas células se vería reducida, disminuyendo así los niveles séricos de Amilasa, Lipasa, Leptina y PSA respectivamente.

## 4. Generalidades.

### 4.1. Cáncer.

El cáncer es una enfermedad que puede ser definida por dos aspectos característicos, el primero es el crecimiento autónomo celular, (no regulado por señales externas) ó incontrolado de las mismas que están genéticamente transformadas<sup>23</sup>. Éste crecimiento desmesurado puede ser benigno ó maligno y en caso de existir invasión hacia otros tejidos, el segundo aspecto a tratar es la neoplasia maligna, en éstos casos, los cánceres de tejido epitelial se denominan carcinomas y los de tejidos mesenquimatosos (no epiteliales) se denominan sarcomas.

La mayoría de los cánceres se originan en células somáticas por errores íntimamente ligados a la replicación del ADN, sin embargo, también se pueden provocar por la exposición a agentes carcinogénicos. Una sola mutación en el cáncer, no es suficiente para causar dicha enfermedad<sup>24</sup>. A lo largo de la vida humana, el número de divisiones celulares es de  $10^{16}$  y el número de mutaciones espontáneas por cada célula cuando se divide es de  $10^{-6}$ , un número extremadamente pequeño, considerando el grado de precisión y reparación del material genético. Para que una neoplasia tome curso, se necesita que sucedan varias mutaciones en una sola célula, éste dato proviene de los estudios epidemiológicos realizados a lo largo de la historia tomando en cuenta a la incidencia con respecto a la edad. Fenotípicamente hablando, la característica maligna solo se obtiene después de varias mutaciones ( de 5 – 10 a lo largo de muchos años) y a lo largo de éste tiempo, se puede dar una progresión desde hiperplasia, que es el incremento en el tamaño de un órgano o tejido por consecuencia del incremento en número de las células que lo constituyen (células que pueden sufrir mitosis). El segundo paso que se puede dar es la evolución hacia adenoma, un tumor epitelial benigno con organización glandular. El correspondiente con respecto a tumores malignos es el adenocarcinoma. El siguiente paso es la evolución hacia un crecimiento anormal, seguido por el carcinoma *in situ* que se refiere a la no invasión hacia tejidos adyacentes denominando así al área afectada. El último paso en la evolución de una neoplasia es el carcinoma ó sarcoma invasor ambos referidos a metástasis<sup>25</sup>.

El cáncer ataca a los tejidos más diferenciados, es decir a los que tienden a experimentar muerte celular y reemplazo, tal es el caso de lo hepatocitos, piel, médula ósea e intestino, en contraste con las células que conforman las fibras del cristalino que permanecen durante toda su vida sin división haciendo las neoplasias en éstos puntos, muy poco frecuentes. El cáncer es más frecuente en los tejidos de recambio rápido, sobre todo en

los expuestos a carcinógenos ambientales y aquellos cuya proliferación es regulada por hormonas.

Genéticamente, el cáncer se manifiesta por la inactivación de genes supresores tumorales o por la activación de protooncogenes los cuáles son genes normales que se encargan en parte de la regulación de la proliferación celular, que puede ser convertido en un oncogén promotor de cáncer debido a una mutación.

Por tanto, los factores ambientales ejercen gran efecto sobre células específicas, conduciendo a la activación de un grupo concreto de factores de transcripción<sup>26</sup>.

#### **4.1.1. Etiología del cáncer.**

##### **4.1.1.1. Virus.**

Se sabe que las infecciones por medio de virus, son la causa de uno de cada siete cánceres humanos en todo el mundo. El cáncer, en el 80% de los casos es la secuela por la infección de los virus de DNA, particular y más frecuentemente los virus de la hepatitis B (miembro de la familia *Hepadnavirus*) y papiloma humano (miembro de la familia *Papovaviridae*), relacionados con el carcinoma hepatocelular y cervical respectivamente. Existen 6 familias de virus de DNA de las cuales 5 son capaces de transformar células. En contraste con lo anterior, solo una de las trece familias de los virus de RNA, la de los Retroviridae, pueden generar la enfermedad. Los Retroviridae a su vez se clasifican en 3 subfamilias más: *oncovirinae* (virus tumorales), *spumavirinae* ( virus esponjosos) y *lentivirinae* ( agentes lentos que se asocian a enfermedades neurológicas y del sistema inmune ). Las dos últimas subfamilias se asocian indirectamente con el cáncer, sin embargo los más importantes, con respecto a los virus de RNA, son los oncovirus en donde se encuentran clasificadas las leucemias de células T ( HTLV-I y HTLV-II ) en humanos<sup>27</sup>.

Por otra parte, debe recordarse otro virus de RNA, la hepatitis C ( similar a los flavivirus ) que se asocia a cirrosis humana pero también a carcinoma hepatocelular<sup>27,28</sup>.

Es muy probable que los retrovirus con capacidad de transformación directa y transducción de oncogenes no sean un factor etiológico importante en los cánceres que aparecen espontáneamente en animales o seres humanos sin embargo, la reconstrucción de la aparición de estos virus, en términos de su evolución y migración en los seres humanos, podría predecir en un futuro, nuevas enfermedades infecciosas en el ser humano.

##### **4.1.1.2. Factores químicos.**

La acción carcinogénica de muchísimas sustancias químicas es demostrada por numerosos estudios que se realizan con animales de experimentación en todo el mundo,

esto a raíz de que en años atrás, se observaba la elevada incidencia de cáncer en ciertos grupos profesionales. La medida en que la exposición a sustancias químicas contribuye a la incidencia del cáncer, no se apreciaba sino hasta que los estudios de poblaciones indicaron como diferentes sustancias alteraban órganos específicos en diferentes zonas geográficas. El consumo del tabaco, el peligro de cáncer en profesiones específicas y las variantes de cáncer de grupos migrantes confirman que el medio ambiente y el estilo de vida son factores cruciales que aumentan el riesgo del padecimiento de la enfermedad<sup>29</sup>. Pero no todo involucra al ambiente sino que algunos factores genéticos también influyen en el riesgo de padecer cáncer. En los síndromes de cáncer hereditario, los factores genéticos determinan un riesgo muy elevado de cáncer para un número reducido de individuos.

En la mayoría de los casos, las sustancias químicas capaces de producir daño genotóxico actúan sobre un tejido blanco (específico) esto, por la exposición directa de los mismos en el medio o indirectamente por la activación de rutas mutagénicas endógenas tomando en cuenta como un claro ejemplo a los radicales libres. La mayoría de los tumores que se padecen debido a exposiciones a genotóxicos se producen por la acumulación de daños al material genético que da pie a la evolución de células normales hacia lesiones premalignas o carcinomas.

Las sustancias cancerígenas pueden ser genotóxicas o no genotóxicas. Las primeras, pueden transferir grupos alquilo simples o complejos (arilos) a lugares específicos en el DNA <sup>30, 31</sup>, entre las cuáles se encuentran los compuestos N-nitrosos, los epóxidos alifáticos, aflatoxinas, mostazas, hidrocarburos aromáticos policíclicos y productos de la combustión de combustibles fósiles y materia vegetal. Es poco probable que la interacción de estas sustancias con el DNA sea aleatoria, este tipo de genotóxicos reaccionan selectivamente con las bases púricas y pirimídicas.

Los mecanismos de los carcinógenos no genotóxicos han sido motivo de controversia y podrían estar relacionados con la muerte celular tóxica. La inducción de los agentes mutagénicos endógenos tales como los oxirradicales del DNA, la despurinación y la desaminación de la 5-metilcitocina podría contribuir a la carcinogenicidad de estos agentes. En algunos otros casos, los carcinógenos no genotóxicos tienen efectos hormonales e influyen directamente en los tejidos dependientes de hormonas.<sup>32, 33</sup>

A continuación se presentan algunos de los cancerígenos químicos que son o pueden ser dañinos para el humano.

**Tabla No. 4.1. Cancerígenos químicos demostrados o sospechados para el hombre.**

Órgano	Agentes	Sectores de la	Tipo de tumor
--------	---------	----------------	---------------

<b>afectado</b>		<b>industria</b>	
Pulmón	Humo del tabaco, arsénico, amianto, silicio cristalino, benzo (a) pireno, berilio, 1.3-butadieno, compuestos del cromo VI, alquitrán de hulla, compuestos del níquel, hollín, gas mostaza	Producción de aluminio, gasificación del carbón, producción de coque, minería de hematites, pintores	Adenocarcinoma y cáncer de las células escamosas grandes y pequeñas
Cavidad oral	Humo del tabaco, bebidas alcohólicas, compuestas de níquel	Fabricación de calzado, muebles, producción de alcohol isopropílico	
Esófago	Humo del tabaco, bebidas alcohólicas.	-----	Cáncer de células escamosas
Tracto gastrointestinal	Alimentos ahumados, salados y adobados	Industria del caucho	Adenocarcinoma

**Tabla No. 4.1. Cancerígenos químicos demostrados o sospechados para el hombre. Continuación.**

<b>Órgano afectado</b>	<b>Agentes</b>	<b>Sectores de la industria</b>	<b>Tipo de tumor</b>
Riñón	Humo del tabaco	-----	Cáncer de células renales
Vejiga	Humo del tabaco. 4-aminobifenilo, bencidina, 2-naftilamina	Fabricación de magenta Fabricación de auramina	Cáncer de células transicionales
Piel	Arsénico, benzo(a)pireno, brea, alquitrán de hulla, aceites minerales, hollín.	Gasificación del carbón, producción de coque	Cáncer de células escamosas, cáncer de células basales.
Médula ósea	Benceno. Humo del tabaco, óxido de etileno, agentes antineoplásicos	Trabajadores del caucho	Leucemia

---

Esta tabla no es exhaustiva. La clasificación de los carcinógenos depende de cada organismo de regulación o inspección y se basa en las necesidades de salud pública.<sup>34,35</sup>

---

Así, la población mundial porta genes de susceptibilidad que se heredan a la prole y aumentan el riesgo de cáncer para exposiciones específicas. Por lo tanto, el cáncer no solo es una secuela determinada genéticamente por el envejecimiento, sino que también tiene que ver con la susceptibilidad de cada individuo.

#### **4.1.1.3. Factores físicos.**

Existen principalmente tres agentes físicos que inducen al cáncer en los seres humanos: la radiación ionizante, la radiación ultravioleta y las fibras minerales. Todos estos agentes se producen de manera natural o son fabricados por el humano. Las radiaciones ionizantes son partículas que cuando atraviesan un medio e interactúan con los átomos del mismo, es capaz de arrancar electrones de las capas más externas de la corteza de los átomos, creando iones, que son más inestables y activos químicamente que el átomo neutro inicial. Las radiaciones ionizantes se dividen en: radiaciones alfa, beta, gama, neutrones y rayos X.

Las radiaciones alfa son partículas pesadas cargadas positivamente, emitidas por átomos de elementos de altos números atómicos como el Uranio y el Radio (en desintegraciones y en fisiones). Las radiaciones beta son emisiones de haces de electrones originados en los núcleos de átomos, debido al proceso de su desintegración. Son más penetrantes que las partículas alfa.

Los neutrones son partículas de naturaleza electromagnética no cargadas, que producen ionización de forma indirecta es decir, que al interactuar con los átomos de la materia originan radiaciones alfa, beta, gamma o rayos X, que a su vez provocan la ionización de otros átomos. Este tipo de radiación no posee carga y masa.

Los rayos X y los rayos gamma son radiaciones electromagnéticas en el extremo de longitud de onda corta del espectro. Liberan su energía a electrones orbitados de los

átomos a través de los cuales pasan, produciendo electrones de retroceso rápidos que tienen suficiente energía para ser ionizantes.

En la medicina, las radiaciones ionizantes se utilizan esencialmente en tres ámbitos: Radiodiagnóstico, medicina nuclear, en donde se utilizan los tres tipos de radiaciones y radioterapia, en donde se utilizan isótopos radioactivos de elevado peso molecular.

Las radiaciones ultravioleta, forman parte del llamado espectro electromagnético, con escaso poder ionizante, debido a su baja energía.

En su espectro se distinguen tres zonas en razón de su energía:

- UVA (o de onda larga): 320 a 400 nm. Los de menor frecuencia y energía.
- UVB (o de onda media): 320 a 290 nm.
- UVC (o de onda corta): 290 a 200 nm. Por su mayor energía, son las más peligrosas para el humano.

Las fuente de radiación ultravioleta natural es el sol, mientras que las fuentes artificiales se encuentran en hospitales, industria y cosmética. La radiación UVC no alcanza la superficie terrestre, ya que queda retenida por la capa de ozono en la estratosfera. La radiación natural que nos llega es por tanto UVA y UVB.

El efecto cancerígeno de los rayos UV está ligado a la longitud de onda. Existen dos factores de riesgo determinantes para el cáncer de piel: el grado de exposición a la radiación ultravioleta y el tipo de piel de cada individuo; las personas de tez clara, son más susceptibles a padecer dicha enfermedad, en contraste con las personas de piel mas pigmentada, que de alguna manera, se encuentran más protegidos a los efectos de dicha radiación. La radiación ultravioleta posee un efecto carcinógeno directo, iniciador y promotor sobre la piel, influyendo en el desarrollo de tanto de epitelomas como de melanomas. El espectro ultravioleta de tipo B (UVB) de la radiación solar posee la mayor potencia de inducción de cáncer de piel, ya que puede producir daños estructurales en el material genético, al mismo tiempo que estimula la proliferación de la epidermis. Estimaciones recientes han calculado que por cada reducción de un 1 % en la capa de ozono, la radiación UVB / UVC aumentará en un 2 % y el cáncer de piel en un 2 a 6 %.<sup>36</sup>.

El asbesto, el cual es un amplio término comercial para un grupo de silicatos minerales hidratados que se producen de forma natural y cristalizan de una forma fibrosa. Esta familia se puede subclasificar en: serpentinas como la crisotila, son fibras onduladas y flexibles; las anfíbolos, tales como la crocidolita y la amosita, son parecidas a agujas.

Todas estas fibras minerales como carcinogénicas, se deben clasificar como potenciadas por los seres humanos ya que solo cuando se recogen en minas y se usan en productos comerciales suponen algún riesgo.<sup>37</sup>

No existe ninguna prueba clara de la influencia de los factores genéticos sobre el cáncer producido por la radiación. Quizá es más relevante la asociación de un riesgo elevado de cáncer con algunas enfermedades genéticas; sin embargo, aunque la incidencia natural de cáncer generalmente aumenta con la edad, el riesgo de padecer la enfermedad inducido por la radiación a menudo es mayor cuando la exposición se produce a edades más tempranas, tal es el caso del cáncer de mama<sup>38</sup>, pulmón, estómago<sup>39</sup>, tiroides<sup>40</sup> y tejido conjuntivo<sup>41</sup>.

#### **4.1.1.4. Factores hormonales**

Un conjunto importante y convincente de evidencias experimentales clínicas y epidemiológicas indican que las hormonas juegan un papel importante en la etiología de diversos cánceres en el humano. Este concepto se ha aplicado epidemiológicamente a cánceres como el de mama, próstata, pulmón, ovario y hueso<sup>42,43</sup>. Uno de los puntos clave de estas hipótesis es que un cáncer es consecuencia de la excesiva estimulación hormonal del órgano del que se trate, del crecimiento normal y de la función que está bajo el control de una o más hormonas esteroideas o polipeptídicas.

Los cambios genéticos que pueden producir cáncer, es decir, un fenotipo maligno, se da por la activación de los oncogenes, ya sea por mutación, traslocación o ampliación; requiriendo necesariamente el proceso mitótico.

Actualmente las neoplasias en donde las hormonas juegan un papel determinante suponen más del 35% de todos los cánceres del género masculino y más del 40% en el

femenino solo en los Estados Unidos<sup>42,43</sup>. Sin embargo, existe gran preocupación a nivel mundial ya que muchos de los tratamientos empleados en la anticoncepción, infertilidad y terapias sustitutivas, son a base de hormonas, lo que hace prestar gran atención a la administración de medicamentos que estén a base de las mismas, aunque el padecimiento de la enfermedad por ésta causa depende de la susceptibilidad individual.

#### **4.1.1.5. Factores de riesgo.**

Existen muchísimos factores que comprenden éste gran grupo, sin embargo algunos ejemplo son la edad, sexo, raza, religión, estado civil, gremio profesional y clase social. Todas éstas, son raramente significativas en lo que a etiología se refiere pero, se asocian con el grado de exposición a los agentes carcinogénicos. El riesgo de cáncer aumenta con la edad, debido a factores previamente explicados. La mayoría de los cánceres son más frecuentes en el hombre que en la mujer, esto debido al grado de exposición de dichos géneros a humo del tabaco, alcohol y gremio profesional, quedando en esta afirmación, muchas incógnitas no resueltas todavía. La religión y etnicidad, son frecuentemente relacionadas debido al estilo de vida<sup>44, 45</sup>.

Algunas formas de cáncer como el de estómago y de cervix uterino son mas frecuentes en clases socioeconómicas bajas, en donde se encuentran relacionados factores como la alimentación, inadecuadas condiciones higiénicas e infrecuente anticoncepción de barrera.

Existe otro factor importante que es la migración de masas poblacionales. Los estudios de migración han permitido la evaluación en el cambio de tasas que pueden seguir a un cambio en el medio<sup>46</sup> y han proporcionado una sólida evidencia de que afectan más los factores ambientales que los genéticos, lo que explica la variación internacional en cuanto a incidencia. Los estudios que evalúan la importancia de la edad en la migración permite la comprensión del tiempo de vida durante el cuál los factores causales de la enfermedad estén probablemente actuando.

#### **4.1.2. Epidemiología.**

Para revisar éste parámetro, se necesita hacer consulta de estudios epidemiológicos realizados en humanos. No obstante, todos éstos resultados se formulan desde la base de asociaciones estadísticas entre el cáncer que se esté considerando, por un lado y también por varias características de los individuos afectos incluyendo los patrones como la distribución en el tiempo y el sitio de las enfermedades<sup>47</sup>. Toda ésta terminología se engloba en algo llamado epidemiología descriptiva, la cual examina las distribución de pacientes con determinados tipos de cáncer mediante un conjunto de características específicas, representando desde productos de información rutinaria como la incidencia y

mortalidad, hasta estudios de epidemiología analítica, que permite evaluar situaciones e identificar asociaciones entre agentes y características concretas para cada tipo de cáncer y cuantificar el porcentaje de asociación eliminando todos los factores de confusión y sesgos. Así, la epidemiología analítica se ha dividido en estudios de cohorte y caso – control, en donde se permite la estimación directa del riesgo relativo, en acorde con el nivel o categoría de exposición y la frecuencia de exposición en el pasado al agente estudiado, respectivamente.

## **4.2. Cáncer de próstata.**

La próstata es una glándula tubuloalveolar ramificada, organizada en lóbulos y tiene un estroma rico en fibras nerviosas, colágena, tejido muscular liso y vasos linfáticos. Localizada en la pelvis, con el recto en su cara posterior y por debajo de la vejiga. Su función aún no es bien conocida sin embargo se sabe que produce el 20% del fluido seminal y otras sustancias como la prolactina, que facilitan la maduración y movilidad del espermatozoide.

Esta glándula está compuesta por tres zonas glandulares<sup>48,49</sup> y un estroma fibromuscular. En cada una de las mismas, los tumores malignos se desarrollan en diferente frecuencia. Una de las zonas que componen a la próstata es la llamada zona transicional; casi el 20% de los cánceres se desarrollan en esa región, aunque con más frecuencia se puede localizar hipertrofia prostática benigna.

La zona central abarca del 15 – 20% de la glándula, en ella solo se dan del 5 – 10% de las neoplasias. La zona periférica es la palpable al tacto rectal y rodea a la zona central abarcando el 70% de la glándula; el 70% de los tumores se dan en ésta zona<sup>50</sup>.

La unidad prostática funcional es el acino glandular, formado por elementos epiteliales y estromales. Las células encontradas con más frecuencia son las epiteliales secretoras, que presentan núcleo basal y numerosos gránulos secretores; células neuroendocrinas, macrófagos y linfocitos. Otra de las características de las células epiteliales secretoras es que tienen receptores androgénicos de superficie, lo que las hace andrógeno dependientes conforme al crecimiento. También, sintetizan antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida específica prostática, que constituyen parte del líquido seminal<sup>52</sup>. Estas células, en carencia de andrógenos entran en apoptosis<sup>51</sup>

Las células neuroendocrinas, son postmitóticas y no tienen receptores androgénicos y secretan serotonina así como diferentes aminas bioactivas como la enolasa específica neuronal, que estimula el crecimiento glandular por medio de estímulos parácrinos.<sup>52,53</sup>

La proliferación epitelial, esta mediada en su mayoría por la testosterona, además de otros andrógenos en donde la testosterona, a través de la 5 $\alpha$ - reductasa se convierte a  $\alpha$  - dihidrotestosterona, que se une a un receptor intracelular para así señalizar al efecto.

Los fibroblastos y tejido muscular liso son andrógeno independientes debido a su carencia de receptores, además no sufren apoptosis<sup>51</sup>.

#### **4.2.1. Patología.**

La acumulación de lesiones genéticas que dan lugar a un crecimiento incontrolado de células, la disminución de la apoptosis, invasión metastásica o bloqueo de la diferenciación celular se conoce como carcinogénesis. La expresión de oncogenes y genes supresores tumorales causan la aparición de la enfermedad. Normalmente existe un equilibrio entre la proliferación celular y la apoptosis, haciendo que la glándula permanezca en tamaño promedio. El crecimiento clonal del fenotipo premaligno, produce lesiones histológicamente identificables llamadas hiperplasia atípica adenomatosa o neoplasia intraepitelial<sup>54</sup>, en la cual se ha visto que preceden 10 años o más al desarrollo del carcinoma aunque no todos lleguen al mismo. La hiperplasia adenomatosa atípica no se considera como lesión precursora aunque lo es en lesiones de la zona transicional<sup>55</sup>.

El fenotipo premaligno tiene diferentes características entre las cuales se encuentra la morfología anaplásica<sup>51</sup> pleomorfismo nuclear<sup>56</sup>, invasión de la membrana basal, angiogénesis y aumento en la movilidad celular<sup>57-60</sup>.

Más del 99% de los cánceres que se desarrollan en la próstata son de células epiteliales. Los adenocarcinomas son de color amarillo pálido con punteado grisáceo, amorfos, unidos firmemente a un tejido haciendo difícil su diferenciación al corte histológico<sup>61</sup>.

De la denominación general del cáncer de próstata existen varios subtipos, entre los cuales se encuentran los carcinomas intralobulares acinares que crecen en forma de láminas o cordones comprimiendo una zona específica glandular<sup>60</sup>.

Los tumores de células pequeñas prostáticas, son de células redondas e indiferenciadas, son muy grandes y tienden a la diseminación precoz<sup>62,63</sup>. Los tumores malignos mesenquimatosos son raramente diagnosticados, crecen localmente y se diagnostican en estadios avanzados, lo que empeora el pronóstico generando una supervivencia menor a 2 años debido a que se genera metástasis en el estroma y elementos glandulares<sup>64</sup>.

Un factor sumamente importante en el cáncer es la metástasis. Se ha observado que la delección del brazo largo del cromosoma 10 (10q23 – terminal) a menudo se encuentra en tumores de próstata metastásicos, no así en los no metastásicos<sup>65</sup>; sugiriendo que existen genes en la parte delecionada que inhiben dicho proceso. Otro aspecto importante es la angiogénesis, que en estudios recientes ha demostrado que en un tumor individual puede

predecir la probabilidad de metástasis en humanos<sup>66</sup>. La angiogénesis es mayor en los carcinomas prostáticos pobremente diferenciados, lo que sugiere un cambio hacia un fenotipo muy angiogénico, ocurre cuando un tumor bien diferenciado evoluciona a otro que no lo está tanto<sup>55</sup>.

#### **4.2.2. Factores de riesgo.**

El riesgo de padecer cáncer de próstata, se incrementa con la edad. Se ha observado a lo largo del estudio de esta patología que a mayor edad, la lesión es más severa provocando una progresión segura en la mayoría de los casos.<sup>67</sup>

Otro factor implicado aunque no menos importante, es el régimen alimenticio, particularmente en la ingesta total de grasas. El riesgo radica en las grasas saturadas, mientras que se encontró una débil asociación a la ingesta de grasas monoinsaturadas así como una irrelevante asociación a proteínas, carbohidratos, grasas poliinsaturadas y calorías consumidas.<sup>68</sup> El consumo de grasa, en particular de ácidos grasos  $\alpha$ -linoleicos en carnes rojas y mantequilla, parece aumentar el riesgo entre dos y tres veces más.

Se cree que un factor que puede contribuir a padecer esta enfermedad en etapas tempranas de vida es la cantidad de testosterona en plasma, este parámetro varía entre razas, ya que los afroamericanos tienen niveles plasmáticos de esta hormona que los caucásicos, mientras que los asiáticos presentan menor riesgo debido a su menor actividad en cuanto a la 5  $\alpha$ -reductasa.<sup>69</sup>

Se ha propuesto que la predisposición genética es un factor de riesgo para esta enfermedad. Se sabe que el cáncer de próstata es hereditario en forma mendeliana. La predisposición genética se define cuando se ha diagnosticado cáncer en tres generaciones.

Otro factor que predispone a un varón a la enfermedad son los niveles elevados de insulina ya que la misma, además de su conocida función, es un factor de crecimiento<sup>70</sup>, lo que supone que personas que padecen Diabetes Mellitus están predispuestas a esta enfermedad.

También y como otro factor consecuente, se ha observado hasta la fecha en la población china que proporciones elevadas de cadera y cintura también incrementan el riesgo de padecer la enfermedad<sup>71</sup>. Este factor, se asocia de manera importante con los dos primeros ya que ambos contribuyen por mucho en obesidad.

De acuerdo con los estudios realizados con esta enfermedad, se sabe que 316,000 casos de cáncer de próstata fueron reportados hasta 1996, provocando alrededor de 40,000 muertes; es decir, el 36% de las neoplasias diagnosticadas en los varones<sup>72</sup>.

Se ha estimado que la probabilidad de que el varón padezca cáncer de próstata es del 15.4% es decir, 1 de cada 6 pacientes aumentando el riesgo con la edad. Hasta los 39 años, 1 de cada 10,000 personas manifiestan la enfermedad; de los 40 a los 59 años 1 de cada 103 varones desarrollan la neoplasia y de los 60 a los 79, la cifras se elevan a 1 de cada 8 individuos<sup>73</sup>.

Cuando se analiza a la próstata histológicamente, se ha observado que en varones de entre 30 y 40 años tienen alta incidencia de focos de cáncer; se estima que solo 1 de cada 10 varones de los mismos no progresaron<sup>74</sup>, dándose el mismo comportamiento tanto en países desarrollados como en los que están en vías<sup>75</sup>.

La incidencia varía en todo el mundo; esto sugiere una inherencia genética entre todas las poblaciones además de los factores ambientales que predominan en diferentes partes del mundo. Otro factor que aumenta el riesgo de cáncer de próstata, es la dieta<sup>76</sup>. Whitmore y colaboradores encontraron en 1991 que el porcentaje de grasa en diferentes grupos étnicos hacen significativo el aumento en el riesgo de cáncer<sup>77</sup>. El alto consumo de carnes rojas y mantequillas, productos en los que se encuentran los ácidos grasos  $\alpha$ - linoléicos se cree aumentan el riesgo de 2 a 3 veces más<sup>78</sup>; en contraste con los alimentos que están hechos a base de soya, ya que tienen compuestos que inhiben a la 5 -  $\alpha$  reductasa, por lo tanto la angiogénesis y el transporte de glucosa.

Se dice que existe la predisposición genética cuando se ha dado un diagnóstico de cáncer de próstata en 3 generaciones, más de tres familiares o dos individuos en la misma generación, son diagnosticados antes de los 55 años. Se cree que si un varón tiene alelos predisponentes, el riesgo de padecer la enfermedad es del 90% a los 85 años, siendo los genes responsables para esta entidad, muy agresivos en el cáncer hereditario o familiar. La estimación de un riesgo acumulado reveló que el alelo era altamente penetrante, lo que habla de su agresividad. Esto demuestra que en familias con varios individuos afectados en un comienzo temprano de la enfermedad, se asocian a una herencia de tipo mendeliana, por lo que es más adecuado para el análisis de conexión.

En los últimos años se ha buscado relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata, sin embargo, solo se ha observado una ligera tendencia al aumento. En los últimos estudios se ha concluido que los datos son inconsistentes, así como la asociación entre las mismas y que la vasectomía no es un factor de riesgo<sup>79</sup>

#### **4.2.3. Diagnóstico.**

Antiguamente, el 80% de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata, ya sea en estadios tempranos, avanzados o incluso metástasis, eran asintomáticos.

Los síntomas más frecuentes que se presentan en esta patología es la disuria, dificultad para la micción, aumento en la frecuencia de las micciones anuria y hematuria; sin embargo, existen otros trastornos cuando el paciente ya presenta algún tipo de metástasis, entre las cuales se encuentran la compresión de la médula espinal, trombosis venosas y embolias pulmonares<sup>80</sup>.

La primera de las técnicas que mencionaremos a continuación es el tacto rectal, dinámica muy controversial para la mayoría de la población masculina mundial. Esta, es muy útil ya que como habíamos mencionado antes, al practicarla, se palpa la porción en donde se generan la mayoría de las neoplasias de la glándula. Al realizar ésta técnica, se busca la desaparición del surco medio que divide a ambos lóbulos de la glándula, a causa de un aumento de tamaño de carácter benigno o maligno<sup>81</sup>.

Una prueba sumamente importante para la detección precoz y el seguimiento de la enfermedad es el PSA (Antígeno Prostático Específico), que se eleva en el 65% de los casos de esta patología con un 35% de falsos negativos debido a que los valores también pueden aumentar en hiperplasia prostática benigna, prostatitis e infarto de la glándula; sin embargo, usando esta técnica conjuntamente con el tacto rectal, se diagnostican alrededor del 60% de los pacientes con enfermedad todavía localizada.

En pacientes diagnosticados con la enfermedad, el PSA sirve para establecer el estadiaje de cada individuo, para evaluar la respuesta del tratamiento y para detección precoz de recidivas<sup>82, 83</sup>.

Para determinar el estadio en el que cada paciente se encuentra al momento de ser diagnosticado, existen dos clasificaciones utilizadas de manera muy frecuente. Una de ellas es el sistema Whitmore – Jewett, que divide a los tumores de la siguiente forma: dependiendo de que se hallen incidentalmente durante la resección transuretral ( Estadio – A ), aquellos palpables en la glándula ( Estadio – B ), los que se han extendido a la cápsula ( Estadio – C ) y los que implican metástasis ( Estadio – D ).

La segunda forma de estadiaje, incorpora el hecho de tener un valor elevado de PSA y es denominada Tumor, Ganglio, Metástasis ( TNM ).

Una técnica sensible para diagnosticar al cáncer de próstata aunque carece de especificidad para ser considerada como prueba de elección selectiva es la ecografía prostática transrectal. Es muy útil cuando se realizan biopsias de la glándula ya que asegura una toma homogénea de la muestra, además de que comprueba el grado de invasión a vejiga y vesículas seminales de la neoplasia<sup>84</sup>.

La resonancia magnética y la tomografía computarizada sirven en este caso para precisar la extensión del cáncer y la localización de los ganglios para someterlos a biopsia<sup>85</sup>.

La ecografía prostática transrectal por otro lado, se realiza cuando el tacto rectal y el PSA, son positivos y elevados respectivamente. Todos estos parámetros descritos anteriormente, ayudan a tomar la decisión de realizar una biopsia de la glándula<sup>86</sup>.

La biopsia prostática es esencial para confirmar el diagnóstico y es indicada cuando se descubre alguna anomalía en la palpación y tomando en cuenta la sintomatología del tracto urinario bajo que denoten obstrucción urinaria del varón.

La biopsia se puede realizar por vía transperineal o transrectal; en la primera existe menos riesgo de contaminación bacteriana y la segunda ofrece mayor precisión en la toma de muestras. La biopsia transrectal bajo control ecográfico es la técnica más exacta a la fecha para la obtención de la muestra.

Otra técnica para la obtención de tejido prostático es la citología por aspiración con aguja fina, permitiendo el diagnóstico inmediato con un mínimo de molestias para el paciente.

Un parámetro que ha venido a ser sustituido por el PSA es la fosfatasa ácida prostática, debido a que tiene actividad cruzada con la fosfatasa ácida plasmática que proviene de otros tejidos, además de que se eleva tras haber realizado un tacto rectal alterando los resultados<sup>87</sup>. Se realizó un estudio en donde solo cerca del 1% pudieron ser diagnosticados por ésta vía y en otros pacientes solo sirvió como técnica confirmativa, especialmente en estadios avanzados.

Una técnica que se aplica para la evaluación de las metastasis del cáncer de próstata es el gamagrama óseo con radioisótopos de Tecnecio – 99. Esta técnica tiene algunas desventajas debido a que es inespecífica, puede arrojar resultados falsos positivos en hiperactividad metabólica, focos inflamatorios óseos, fracturas en periodo de consolidación y artrosis. De resultar positivo un diagnóstico por esta vía, se tendrá que descartar todas las opciones ya mencionadas por medio de Rayos – X y la biopsia correspondiente. También, las gamagrafías sirven para vigilar el progreso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

Todas estas técnicas han ayudado a la detección precoz de la enfermedad así como a desarrollar una estrategia para su monitoreo llamada *screening* que hace referencia a la aplicación de un examen a cierta población.

Para llevar a cabo ésta tarea es son necesarios el PSA y el tacto rectal. Se recomienda que hombres mayores de 50 años deben realizarse un tacto rectal y un PSA anualmente con el fin de detectar oportunamente la enfermedad. Para personas con antecedentes de cáncer de próstata familiar, el *screening* debe de empezarse a los 40 años<sup>88</sup>.

Muchas personas dudan de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de aquellos tumores detectados por tacto rectal, PSA y ecografía, pero a continuación presentamos información acerca de la precisión de las mismas.

### **4.3. Tratamiento del cáncer.**

#### **4.3.1. Cirugía.**

Como ya se ha mencionado antes, la cirugía es el tratamiento mas antiguo para el cáncer y era el único que lo curaba; sin embargo, esto ha cambiado de forma drástica en los últimos años debido a los avances tecnológicos y al mejor conocimiento de la enfermedad, llevando al médico a replantear la terapia para los pacientes.

La cirugía ofrece una forma fácil y segura para la curación de pacientes con tumores sólidos, es decir, que se encuentran definidos en una sola área. Desafortunadamente, el 70% de los pacientes que son primeramente diagnosticados de una neoplasia de tipo sólida, acuden al médico con un proceso micrometastásico en un lugar diferente, lo cual hasta la fecha es indetectable.

La cirugía sigue siendo la terapia de elección para los pacientes con tumores sólidos. La investigación oncológica en estos días se encausa a aplicar otro tipo de terapias para el ya mencionado 70% de pacientes en donde la cirugía falla por completo.

El papel de la cirugía en el tratamiento de los pacientes con cáncer se divide en 6 áreas:

- Tratamiento quirúrgico del cáncer seguido de una terapia adyuvante.
- Cirugía de reducción de masa de enfermedad residual
- Resección quirúrgica de la enfermedad metastásica con intención curativa.
- Cirugía para el tratamiento de enfermedades oncológicas.
- Cirugía paliativa.
- Cirugía reconstructiva y rehabilitadora.

La interacción con otras formas de tratamiento es esencial para lograr la cura de la neoplasia<sup>89</sup>.

#### **4.3.2. Quimioterapia.**

A lo largo de 40 años, la quimioterapia ha ofrecido una opción al tratamiento de los diferentes tipos de neoplasias tanto sólidas como del tipo hematológicas. Sin embargo existen diversos inconvenientes con esta alternativa, tal es el caso de la toxicidad, ya que afecta de manera no selectiva a tejidos sanos causando mutaciones en el material

genético. Estas estrategias de tratamiento seguirán ofreciendo alternativas en la selección de terapias en pacientes que padezcan la enfermedad.

Existen 4 formas de utilizar a la quimioterapia<sup>90</sup>, entre las que se encuentran las de inducción, que sirve para describir la terapia administrada a pacientes que reciben tratamiento primario o en enfermedades que se encuentran en estadios terminales en donde el tratamiento es muy radical<sup>91</sup>. Un ejemplo que explica este término es cuando un paciente que padece cáncer en fase terminal, se somete a un tratamiento en donde se intenta llevar a remisión, es decir a mejoría muy significativa en la cual la enfermedad es controlada.

La quimioterapia adyuvante es referida al empleo de un tratamiento sistémico después de la intervención quirúrgica o tratamiento local de la enfermedad. En la clínica, un tratamiento adyuvante, debe ser individualizado ya que no todos los pacientes tienen la misma respuesta<sup>92</sup>.

El uso de la quimioterapia como tratamiento inicial en pacientes con tumores sólidos ó localizados es denominada primaria o neoadyuvante. Esta se utiliza cuando la radioterapia o la cirugía no son totalmente efectivas<sup>93, 94</sup>.

La última de la quimioterapias es la que es utilizada en las zonas mas afectadas por el cáncer, es decir, que el fármaco por utilizar se aplica en una región específica<sup>90</sup>.

La quimioterapia es uno de las temas mas extensos en cuanto al tratamiento de las diferentes neoplasias que atacan a la población, algunos agentes, son todavía muy poco conocidos, por lo que se desconoce su mecanismo de acción. Existen otros, que a lo largo de la historia han sido utilizado con propósitos diferentes al cáncer, tal es el caso del ketoconazol, funguicida, que ha mostrado tener efectos antitumorales, pero que es bastante agresivo para el tracto gastrointestinal. En los siguientes apartados, se trata de englobar de forma sencilla y efectiva a la mayoría de los agentes quimioterapeúticos conocidos a la fecha.

#### **4.3.2.1. Agentes hormonales.**

Estos agentes son utilizados en tumores que son dependientes de hormonas, tal es el caso del cáncer de mama, endometrio y próstata. También, estos agentes se utilizan para tratar síntomas que vienen acompañados del cáncer, como la anorexia en algunos casos. Algunos de estos ya se encuentran a disposición de la secretaria de salud y en venta en el país, aunque a costos muy elevados. Tal es el caso del Lucrin y Lucrin Depot, que se encuentran a la fecha en alrededor de \$5000 pesos. Otros como el Vapreotide, solamente han salido a la venta en países desarrollados como Alemania.

**Tabla No. 4.2. Agentes hormonales más comunes usados en la quimioterapia.**

<b>Grupo al que pertenecen</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Uso clínico (cáncer)</b>	<b>Tiempo de vida media</b>
Antiestrógenos	Tomoxifeno <sup>95, 96</sup>	Bloquea la estimulación estrogénica de células tumorales	Mama	4 – 11 días
	Toremifeno <sup>97</sup>			5 – 6 días
	Medroxiprogesterona y megestrol <sup>98</sup>	No esta claro	Próstata y endometrio.	14 y 60 hrs
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida <sup>99, 100</sup>	Inhibidores de la aromatasa, inhibiendo la síntesis estrogénica.	Mama	12.6 hrs
	Letrozol <sup>101, 102</sup>			evaluación
	Vorozol <sup>103</sup>			4.7 – 7.5 hrs
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas. (GnRH)	Leuprolide <sup>104, 105</sup>	Interactúan con mayor afinidad con los receptores de GnRH.	Próstata y endometrio y mama	Muy variable
	Gaserelina <sup>106</sup>			5 hrs
Antiandrógenos	Flutamida <sup>107</sup>	Antagonista de receptores androgénicos, no tiene actividad esteroidea	próstata	7.8 hrs
	Casodex <sup>108, 109</sup>			6 días

**Tabla No. 4.2. Agentes hormonales más comunes usados en la quimioterapia. Continuación.**

<b>Grupo al que pertenecen</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Uso clínico (cáncer)</b>	<b>Tiempo de vida media</b>
Análogos de somatostatina	Octreotide <sup>110 -111</sup>	Interactúan con mayor afinidad con los receptores de somatostatina.	Páncreas, mama, próstata, riñón, cerebro y ovario	72 a 98 minutos
	Octreotide LAR <sup>16</sup>			15 días
	Vapreotide <sup>9</sup>			evaluación
Otros	Fluoximesterona <sup>112</sup>	Interactúan con mayor afinidad con los receptores de testosterona.	mama	5 hrs
	Dietilestilbestrol <sup>113</sup>	desconocido	mama	Evaluación

#### 4.3.2.2. Alquilantes antitumorales.

Estas sustancias son los agentes antineoplásicos más antiguos. Debido a que fueron sintetizadas en el laboratorio, se encuentran perfectamente bien caracterizadas, además de ser altamente puras. Son las más utilizadas en el mundo en combinación para tumores sólidos y diseminados<sup>114</sup>.

Tabla No. 4.3. Agentes alquilantes antitumorales mas comunes usados en la quimioterapia.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Mostazas	Mecloretamina <sup>115</sup>	La mostaza nitrogenada se une a los átomos de azufre, nitrógeno, oxígeno y fósforo del	linfomas	Evaluación
	Melfalán <sup>116 - 118</sup>		Mieloma, mama, ovario, testículo.	60 min
	Clorambucil <sup>119, 120</sup>		Leucemia, linfomas, coriocarcinomas, ovario y mama.	2 horas

	Ciclofosfamida <sup>121, 122</sup>	ADN por medio de un etileno constituyente de la molécula induciendo a muerte celular <sup>106-108</sup> .	Linfomas, leucemias, mama, endometrio, pulmón, mielomas y sarcomas.	4 – 6.5 hrs
	Ifosfamida <sup>123, 124</sup>		Sarcomas, pulmón	5 – 6 hrs
	Busulfán <sup>125 - 127</sup>		Leucemias, linfomas	2 – 2.5 hrs
Nitrosoureas	BCNU (carmustina) <sup>128-130</sup>	Actúan inhibiendo la síntesis de DNA, RNA y proteínas.	Cerebro, mielomas, linfomas y mama	22 min
	CCNU (lomustina) <sup>131</sup>		Cerebro	24 hrs
	MeCCNU (semustina) <sup>132</sup>		Pulmón, leucemia, mama, mielomas	No demostrada
	Fotemustina (S10036) <sup>133</sup>		Leucemias, melanomas	No reportada
	Estreptopozotocina <sup>134 - 136</sup>		Páncreas, linfomas y hepatomas	35 min

Tabla No. 4.4. Agentes alquilantes antitumorales mas comunes usados en la quimioterapia.

Continuación.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Aziridinas	Mitomicina C <sup>137 - 139</sup>	Inhibe síntesis de DNA alquilando en el N-2, O-6 de las guaninas	Estómago, páncreas, colon, mama	48 min
	Tiotepa <sup>140, 141</sup>	Inhiben la síntesis de DNA	Leucemia, linfomas, mama, ovario	10 hrs
	AZQ (diazicuona) <sup>142-145</sup>		Leucemia y tumores craneales	33 min
Tetracinas	Temozolomida <sup>146</sup>	Inhibe la síntesis de DNA en posición O-6	Cerebro	En evaluación
	Mitozolomida <sup>147, 148</sup>	Alquilación del DNA por liberación de sal de diazonio	Mielomas	1.4 – 2.8 hrs

	Dacarbacina <sup>149-151</sup>	Inhibe metabolismo de purinas y ac. nucleicos.	Melanomas, sarcomas y linfomas	40 min
Aziridinas	Mitomicina C <sup>137 - 139</sup>	Inhibe síntesis de DNA alquilando en el N-2, O-6 de las guaninas	Estómago, páncreas, colon, mama	48 min
	Tiotepa <sup>140, 141</sup>	Inhiben la síntesis de DNA	Leucemia, linfomas, mama, ovario	10 hrs
	AZQ (diazicuona) <sup>142-145</sup>		Leucemia y tumores craneales	33 min

#### 4.2.3. Agentes de diferenciación celular.

Se ha observado clínicamente así como en estudios *in vitro* que la diferenciación celular en muchas líneas neoplásicas, es inducible; de ahí el interés de este concepto como una terapia opcional para la enfermedad.

Muchos de los agentes aquí presentados han proporcionados logros muy significativos y constituyen algunas de las promesas de la investigación terapéutica actual. Algunos de estos fármacos son los siguientes.

Tabla No. 4.4. Agentes de diferenciación celular más usados en la quimioterapia.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Retinoides	Acido ALL – trans retinóico <sup>152 - 155</sup>	Inducen a la diferenciación celular y supresión de la proliferación celular.	Tumores epiteliales, melanoma, neuroblastoma, leucemias, tumores de células germinales, óseos y de mama.	40 minutos
	Acido 13 – cis retinóico <sup>156, 157</sup>		Neoplasias hematológicas	En evaluación

	Fenretinida <sup>158, 159</sup>		Mama próstata cavidad oral y vejiga	En evaluación
	14 – hidroxí – retroretinol <sup>160, 161</sup>		Leucemias	En evaluación
Vitamina D3	Vitamina D3 <sup>162, 163</sup>		Leucemia, mama, colón, próstata	En evaluación

Existen otros compuestos llamados polares – apolares, tales como el dimetilsulfoxido, el hexametileno bisacetamida, entre otros, sin embargo no han demostrado tener la potencia deseada. Otros como los butiratos y los fenilacetatos, se encuentran en evaluación de la potencia de su acción. Finalmente, la mayoría de estos compuestos son todavía objeto de investigación y todavía demora un poco en ser puestos en uso.

#### **2.3.2.4. Cisplatino y análogos.**

Este grupo de fármacos resulta ser muy peculiar ya que de todo el arsenal quimioterapéutico contra el cáncer, son los únicos puramente orgánicos.

Estos son muy importantes porque constituyen buena parte de los fármacos contra tumores sólidos. El cisplatino y sus análogos por ejemplo, han demostrado a lo largo de su uso, gran citotoxicidad, particularmente hacia riñón y sistema nervioso, lo que reduce su uso solamente a dos fármacos afines, los cuales son el cisplatino y el carboplatino<sup>164</sup> sin embargo, se siguen sintetizando y probando análogos con la esperanza de reducir su toxicidad, basándose en la comprensión del mecanismo de acción y resistencia de los compuestos en evaluación.

Entre los análogos del cisplatino se encuentra el carboplatino<sup>165</sup> fármaco al cual se le han sustituido dos moléculas de cloro, adicionándole unas más estables, conservando la actividad antitumoral y disminuyendo los efectos nefrotóxicos<sup>166</sup> y sintomatología como náuseas y vómito<sup>167</sup>. Así, el carboplatino y cisplatino son muy útiles en el tratamiento del cáncer de ovario.

Uno de los primeros análogos sintetizados para fines clínicos fue el DACH (malonato) platino II, el cual no era suficientemente soluble y dificultaba todos los procesos de farmacocinética<sup>168</sup>. Otros como el DACH ( 4 – carboxilato platino ) no fue activo en fase II de su estudio y el tetraplatino<sup>169</sup> era potencialmente neurotóxico<sup>170</sup>. Un compuesto que ha obtenido éxito es el oxaliplatino ó DACH oxalato – platino II<sup>171 – 173</sup>. este compuesto es activo frente a células resistentes al cisplatino<sup>174</sup> y se cree tiene diferentes especificidad tisular comparándolo con el cisplatino.

Un compuesto que se encuentra en fase I es el DWA 2114R, que en fase II produce neutropenia, sin embargo mostro un 44 % de respuesta en pacientes con cáncer de ovario que presentaron recidiva<sup>175, 176</sup>. existen otros compuestos como el CI – 973 o el Nk – 121, que induce a la mielosupresión siendo inactivo en fase II de la investigación<sup>177</sup>.

De los fármacos que componen el subgrupo de platino IV solo dos compuestos han demostrado ser útiles clínicamente. el Iproplatino no mostró actividad en fase II de la investigación y Ormaplatino, resulta ser activo ya que uno de sus metabolitos es biotransformado en minutos<sup>164, 177</sup>.

Uno de los fármacos que promete ser efectivo es el JM 216, que también produce mielosupresión pero que se encuentra en fase III de ensayos clínicos; sin embargo se cree se pueden sintetizar análogos más estables<sup>158</sup>.

Existe un grupo de derivados amínicos mixtos que tienen platino II y IV que incluyen en su estructura malonatos, ciclobutanos dicarboxilados y dihalidos<sup>164</sup>. Estos compuestos han demostrado tener acción antitumoral muy específica y tienen un índice terapéutico mayor al carboplatino y cisplatino, lo que los hace muy importantes en la terapéutica. Otro grupo es el del transplatino, que son compuestos que pasan de platino IV a II. Estos han demostrado hacer al platino más reactivo haciendo que la actividad preclínica sea prometedora<sup>178</sup>.

Los análogos del bisplatino, se encuentran en evaluación preclínica y demuestran gran variedad en la actividad *in vivo* incluyendo en leucemias y cáncer ovárico<sup>179</sup>.

Todos estos fármacos tienen el mismo mecanismo de acción, es decir, uniéndose al DNA interfiriendo en su replicación y síntesis, no afectando la síntesis de RNA y proteínas sin embargo, el mecanismo por el cual inducen a la apoptosis es desconocido aún. Hasta ahora se sigue investigando lo real es que el gran problema de estos compuestos es su toxicidad pero han resultado ser un arma muy valiosa para leucemias y cáncer de ovario<sup>180 – 184</sup>.

#### 4.3.2.5. Agentes quimioterápicos misceláneos.

Tabla No. 4.5. Agentes quimioterápicos misceláneos más usados en el tratamiento del cáncer.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Agentes quimioterápicos misceláneos.	Fludarabina <sup>185-187</sup>	Inhibe la reparación enzimática del DNA y la síntesis protéica, induciendo a apoptosis.	Leucemia, linfomas	30 hr
Agentes quimioterápicos misceláneos.	Cladribina <sup>188-190</sup>	Inhibe agudamente la síntesis de DNA (90 % en 30 minutos). Provoca apoptosis linfocítica	Leucemia, linfomas y mielomas	4 – 9 hr
	Suramina <sup>191-193</sup>	Desconocido	Tumores sensibles a factores de crecimiento	48 hr
	Pentostatina <sup>186, 194</sup>	Inhibe la diferenciación de linfocitos B y T así como la síntesis y reparación del DNA	leucemias	5 hr
	Homoharringtonina <sup>195-198</sup>	Inhibe la síntesis protéica y el ciclo celular en fases G <sub>1</sub> , S, G <sub>2</sub> y M.		65 hr

Tabla No. 4.5. Agentes quimioterápicos misceláneos más usados en el tratamiento del cáncer.  
Continuación.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Agentes quimioterápicos misceláneos.	Bleomicina <sup>199,200</sup>	Produce rupturas en el DNA de cadena doble y sencilla.		3 hr
	L-asparaginasa <sup>201-205</sup>	Degrada la asparagina a ácido aspártico en sangre, evitando el abasto del aminoácido en células tumorales	linfomas	14 – 22 hr

#### 4.3.2.6. Agentes inhibidores de las topoisomerasas.

Mucho del avance en la quimioterapia se debe al aislamiento y caracterización de la topoisomerasas, enzimas que modifican al material genético enrollado y superenrollado permitiendo que en otros fragmentos se de un desenrollamiento tal, que permita la transcripción, replicación o recombinación que puede llevar a cabo la reparación del DNA. A continuación y para efecto de estudio farmacológico, dividiremos a éstos agentes de acuerdo al tipo de enzima con el cual interactúan.

Tabla No. 4.6. Agentes inhibidores de la topoisomerasa I más usados en la quimioterapia.

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Análogos de la Captotecina <sup>206,207</sup>	9 amino – 20 ( S ) camptotecina <sup>208</sup> ( 9 – AC )	Interactúan con el complejo enzima DNA,	Tumores sólidos	10 – 42 hr

	9 dimetilaminometil – 10 – hidroxil – camptotecina. (Topotecan) <sup>209,210</sup>	impidiendo que la escisión se revierta, produciendo la detención en fase G <sub>2</sub> del ciclo celular o apoptosis en fases.		3 – 12 hr
	7-etil-10(4-[1 piperidino]-1 piperidino) – carboxinilo – camptotecina Irinotecan <sup>211 - 214</sup>			1.5 – 13.8 hr

**Tabla No. 4.7. Agentes inhibidores de la topoisomerasa II más usados en la quimioterapia.**

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Epipodofilotoxinas <sup>209</sup>	Etopósido <sup>215</sup>	Impiden el ligamiento del DNA escindido por la top II introduciendo rupturas ligadas a proteínas de DNA.	Tumores sólidos	4.1 – 11 hr
	Tenopósido <sup>216,217</sup>		Leucemias	5.9 – 13.9 hr
	Fosfato de etopósido <sup>218-220</sup>		En evaluación	En evaluación
Antraciclinas <sup>215</sup>	Doxorrubicina <sup>222</sup>	Inducen la formación de complejos covalentes de DNA – topoisomerasa evitando el ligamiento del DNA.	En evaluación para tumores sólidos.	20.6 – 91.2 hr
	Daunorrubicina <sup>223</sup>			15 – 47.7 hr
	Epirubicina <sup>222</sup>			18.3 – 44.8 hr
	Idarrubicina <sup>224</sup>			39 – 122 hr

**Tabla No. 4.7. Agentes inhibidores de la topoisomerasa II más usados en la quimioterapia.**

**Continuación**

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Antracenedionas <sup>25</sup>	Mitoxantrona <sup>226</sup>	Se intercala en el DNA escindido evitando la síntesis del mismo.	Mama y leucemias.	42 – 189 hr

Antrapirazoles	Losoxantrona <sup>227</sup>	Inducen la formación de complejos covalentes de DNA – topoisomerasa evitando el ligamiento del DNA.		6 –38 hr
Compuestos obtenidos de <i>Streptomyces parvullus</i> .	Dactinomicina <sup>228,229</sup>	Actúa acomplejándose con el DNA específicamente entre las cadenas polipeptídicas y la deoxiguanosina impidiendo la síntesis de DNA y RNA.	Sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma de Kaposi, testículo y linfomas	36 hr

#### 4.3.2.7. Agentes antimicrotúbulo.

Los microtúbulos son componentes celulares que se forman cuando la célula se encuentra en mitosis. Existen dos grupos de fármacos que pueden afectar a este organelo; el primero, son los alcaloides de la vinca, compuestos naturales o semisintéticos extraídos de *Catharanthus roseus*<sup>230</sup>, un agente antiguamente usado como hipoglucemiante, con la desventaja de que era citotóxico. El otro grupo que constituye a este tipo de agentes son los taxanos, variedad relativamente nueva pero muy importante y con diferente mecanismo de acción a los primeros ya citados<sup>231,232</sup>.

Los agentes más usados, se resumen a continuación.

**Tabla No. 4.8. Agentes antimicrotúbulo más usados en la quimioterapia.**

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Alcaloides de la vinca <sup>227,228</sup>	Vincristina <sup>233-235</sup>	Destruyen a los microtúbulos uniéndose a sitios de alta y baja afinidad desordenando y alargándolos, formando estructuras paracristalinas.	Pulmón, mama, ovario y linfomas	23 – 85 hr
	Vindesina <sup>236-238</sup>			20 – 24 hr
	Vinorelbina <sup>239-243</sup>			18 – 49 hr
	Vinblastina <sup>234,244,245</sup>			20 – 64 hr
Taxanos <sup>243</sup>	Paclixatel <sup>246-251</sup>	Se unen a los microtúbulos previniendo el ensamble de los mismos inhibiendo la proliferación celular.	Mama, ovario, pulmón, cabeza, cuello, esófago, vejiga, linfoma y cáncer de células germinales.	0.34 – 5.8 hr
	Docetaxel <sup>252</sup>			11.1 – 18.5 hr
Estramustina	Estramustina <sup>253, 254</sup>	se une a proteínas asociadas a microtúbulos disociándolos	Próstata	20 – 24 hr

Muchos de éstos fármacos se encuentran en desarrollo. Uno de ellos es la rizoxina, una lactona macrocíclica aislada de *Rhizopus chinensis*. Otras, son las dolostatinas, aisladas de la liebre de mar conocida como *Dolabella auricularia*. Ambos con muy buenos resultados<sup>255</sup>. A la fecha, se analizan muchos productos naturales, con la esperanza de que se pueda encontrar a través de éstas sustancias la cura o al menos una alternativa más para el combate de éste tipo de enfermedades.

#### 4.3.2.8. Antimetabolitos.

La aminopterina<sup>256</sup>, fue el primero de los Antimetabolitos que demostró poseer actividad antineoplásica en pacientes. Ésta, fue utilizada durante casi 50 años para la inducción de la remisión de leucemias infantiles, sin embargo, con el tiempo incrementan los avances tecnológicos y la ciencia, con la invención de fármacos dando más opciones para el

tratamiento de éstas enfermedades. Los más comunes, pertenecientes a éste grupo, se presentan a continuación.

**Tabla No. 2.9. Antimetabolitos mas comunes utilizados en la quimioterapia.**

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
Antifolatos	Metotrexate <sup>257-261</sup>	Inhiben a la dihidrofólico reductasa, desajustando el pool de folatos intracelulares, reduciendo la síntesis de timidina 5 monofosfato, purinas y aminoácidos	Leucemias, mama, cabeza, cuello, linfomas, sarcomas, cáncer urotelial	8 – 10 hrs
	Trimetrexate <sup>262-264</sup>		Cabeza, cuello, pulmón	12 – 20 hr
	Tomudex <sup>265, 266</sup>		Pulmón, páncreas, cáncer colorectal	10 – 22 hr
	Edatrexate <sup>267</sup>		En evaluación	En evaluación

**Tabla No. 2.9. Antimetabolitos mas comunes utilizados en la quimioterapia. Continuación**

Grupo al que pertenecen	Fármaco	Mecanismo de acción	Uso clínico (cáncer)	Tiempo de vida media
– fluoro pirimidinas	Fluorouracilo <sup>268 - 270</sup>	Inhibe timidilato sintetasa, impidiendo síntesis y reparación del DNA, síntesis de RNAm y proteínas.	Epitelial, pulmón, gastrointestinal, cabeza, cuello y ovario	8 – 14 min
	Citarabina <sup>271-274</sup>	Inhibe a las DNA polimerasas interfiriendo con la elongación del DNA en replicación semiconservativa y replicación.	Leucemias	12 min – 2 hr

6 - tiopurinas	6- mercaptopurina <sup>275- 277</sup>	Inhibe la síntesis de novo y las reacciones de interconversión de purinas incorporando sus metabolitos al DNA.	Leucemias agudas	50 – 90 min
	6 – tioguanina <sup>275- 277</sup>			90 min
	Hidroxiureas <sup>278-279</sup>	4 hr		
Otros	Gemcitabina <sup>280</sup>	Altera a la ribonucleosido reductasay la conversión de ribonucleótido difosfato a desoxirribonucleótido difosfato.		2.5 – 6.8 hr
	Azacitidina <sup>281, 282</sup>	Se une al RNA desensamblando los polirribosomas y evitando síntesis de proteínas	En evaluación	

Hasta ahora, hemos dividido de acuerdo a mecanismo de acción, a los diferentes grupos de fármacos más usados en la terapia contra el cáncer, más ésta, no es la única opción para el combate de éste tipo de enfermedades. Existen también, tratamientos como la radioterapia, útil en muchos casos y desalentadora en muchos otros, aunque en combinación con fármacos, suele ser efectiva en algunos casos. Otras opciones como la cirugía, son también muy populares para el tratamiento de pacientes que padecen neoplasias de todo tipo.

### 4.3.3. Radioterapia

Tanto la radioterapia como la cirugía son una opción o modalidad para el tratamiento de tumores localizados. El éxito del tratamiento depende de la radiosensibilidad del tumor y de los tejidos periféricos.

Cuando hablamos de este tipo de tratamiento, nos referimos esencialmente a las radiaciones ionizantes, energía que durante su absorción, produce la liberación de un electrón del último nivel de energía siendo esto llamado ionización. Las radiaciones electromagnéticas pueden estar constituidas de masa o bien carecer de ella, a esta forma de radiación se le conoce como fotones.

Muchas partículas subatómicas se han utilizado en la radioterapia, entre las cuales se encuentran los electrones, protones, neutrones, partículas alfa y núcleos atómicos en donde todos estos pueden ser englobados en el término de partículas subatómicas, en donde las más usadas, son los rayos X ( de 4 a 25 MeV) generados por instrumentos

llamados aceleradores lineales y los rayos gama, que son creados a partir de la desintegración de isótopos radiactivos como el Cobalto 60, Cesio 137 y Radio 226. Los aceleradores lineales se utilizan más frecuentemente ya que producen un haz de luz más centrado con menor zona de radiación dispersa<sup>283</sup>.

Para lesiones profundas, se utilizan con más frecuencia los rayos X debido a que son más penetrantes y suelen conservar mejor la piel. Para tumores más superficiales, se utilizan rayos X de ortovoltaje, que son de menor energía pero, muy efectivos para cáncer de piel. En la clínica, se utilizan dos tipos de irradiación: la braquiterapia, en la cual la fuente radiactiva se sitúa dentro o junto al tejido blanco por medio de materiales radiactivos sellados insertados en el cuerpo en el punto más cercano al tumor; esta técnica también es llamada teleterapia. Algunos ejemplos de ésta técnica son la radioterapia intersticial y la endocavitaria, que se emplean en neoplasias ginecológicas como el cáncer de cervix y vagina o en implantes intersticiales así como en cavidad oral.

Existe también una modalidad de la radioterapia que utiliza neutrones o protones y es llamada terapia con haces de partículas. Esta tiene la ventaja de liberar la energía de manera más precisa y localizada de manera que los tejidos periféricos suelen resultar menos afectados debido a la rápida absorción de la radiación y es muy útil para tumores cutáneos y superficiales.

Clásicamente, las fuentes de energía que se utilizaban en la braquiterapia eran el Radio y el Radón. Estos isótopos se aplicaban directamente en forma de implante, sin embargo, este problema ya se ha resuelto ya que a nuestros tiempos ya se utiliza al Cesio ( $Cs^{137}$ ), Iridio ( $Ir^{192}$ ) y Cobalto ( $Co^{160}$ ) ya que cuando se utilizaban a los dos últimos ya mencionados, se exponía a los pacientes a importantes cargas de radiación. El  $Cs^{137}$  y el  $Ir^{192}$  se pueden utilizar como implantes temporales en forma de agujas, tubos o aplicadores endocavitarios. Para implantes permanentes actualmente se utiliza Oro ( $Au^{198}$ ) y Yodo ( $I^{125}$ ).

Cuando las células son irradiadas, pueden sufrir diferentes efectos, entre los que se encuentran la apoptosis, la muerte celular durante el proceso mitótico, producción de formas inusuales como producto de aberraciones en la mitosis, pueden perder la capacidad de división, pueden reproducirse varias veces antes de que toda la progenie se vuelva estéril ó simplemente no sufrir alteraciones.

Las radiaciones tienen muchos efectos adversos entre los que se encuentran la disminución de la respuesta inmune ya que se da una baja importante en el recuento de linfocitos debido a que aproximadamente el 80% de los mismos mueren en división mitótica. Entre las células más afectadas se encuentran los linfocitos B que debido a su

radiosensibilidad, mueren en interfase y en la mitosis después del tratamiento. También, las células precursoras a los linfocitos T mueren en interfase así también como las células madre hematopoyéticas. Todas las células que se regeneran rápidamente así como las células de la mucosa intestinal, al ser irradiadas, muestran rápidamente citotoxicidad.

Otro de los efectos adversos es la mutagénesis, que altera tanto a células somáticas como a germinales. Rara vez cuando son irradiadas gónadas se obtiene prole alterada debido a que las mutaciones producidas por éste medio, son de carácter recesivo.

Para tratar procesos malignos, se han utilizado isótopos radiactivos por vía sistémica, tal es el caso del yodo ( $I^{131}$ ), que resulta ser muy eficiente para tumores tiroideos bien diferenciados o bien, el Estroncio ( $Sr^{89}$ ) elemento alcalino terreo que se metaboliza de la misma manera que el calcio, de manera que es efectivo en neoplasias óseas, por medio de la mielosupresión<sup>284</sup>.

Por último, en cuanto a las dosis administradas a los pacientes, parece existir un aumento lineal en cuanto a la incidencia. A dosis muy altas, el comportamiento es el propio de una meseta y después, la incidencia cae.

#### **4.3.4. Terapia biológica.**

Algunos autores han denominado a la terapia biológica como una cuarta opción para el tratamiento del cáncer; esta modalidad ofrece un efecto antitumoral a través de los mecanismos naturales de defensa del huésped o por administración de otras sustancias de origen natural<sup>285</sup>.

Algunas de las sustancias que se utilizan en la terapia biológica son las citocinas inmunorreguladoras las cuales son proteínas solubles con peso molecular de 14000 y 15000 producidas por células que poseen un solo núcleo, entre las que se encuentran los linfocitos, que producen linfocinas y los monocitos, que producen monocinas. Las citocinas pueden ser denominadas como hormonas ya que ejercen un efecto en células blanco a distancia.

Básicamente, las citocinas inmunorreguladoras comprenden a los interferones, que han demostrado tener acción en leucemias y a las interleucinas, que han demostrado ser útiles en carcinoma de células renales y melanomas metastásicos, sin embargo también se debe considerar al factor de necrosis tumoral, que desempeña un importante papel en la respuesta inflamatoria, pero posee un potente efecto tóxico, principalmente a nivel cardiovascular en contraste con las bajas tasas de respuesta antitumoral.

Los anticuerpos monoclonales, son vitales en el diagnóstico oncológico, sin embargo su utilización para el tratamiento de éste padecimiento continúa en fase de investigación, con

resultados desalentadores debido a no poder fabricar anticuerpos antitumorales específicos. A la fecha, solo moléculas como el PSA son útiles para vigilar y diagnosticar la enfermedad.

Otro aspecto importante en la terapia biológica es la inmunoterapia, que se subdivide en activa y pasiva. En la inmunoterapia activa, se inmuniza al huésped portador del tumor con sustancias que activan al sistema inmune para retardar o inhibir el crecimiento tumoral. A su vez, la inmunoterapia activa se puede subdividir en específica y no específica. Los primeros experimentos fueron con inmunoterapia no específica, que utiliza extractos de células tumorales arrojando resultados desalentadores. Otros ejemplos de esta modalidad fueron los tratamientos con interferones e IL – 2, previamente mencionados en las citocinas inmunorreguladoras. La inmunoterapia activa específica tiene que ver con la especificidad de respuesta. Los primeros intentos fueron vacunas tumorales con células inactivadas, desafortunadamente, en ratones, este experimento no tuvo la capacidad de afectar el crecimiento del un tumor ya establecido<sup>286</sup>.

#### **4.4. Tratamiento del cáncer de próstata.**

##### **4.4.1. Cirugía.**

La cirugía del cáncer de próstata, se ha realizado desde las primeras décadas del siglo XVIII, pero no fue sino hasta 1904, que Young realiza el primer intento serio de reseca la próstata y seccionar la vejiga.<sup>287</sup>

Existen dos tipos de cirugía que se practican de manera convencional en el mundo, éstas son la prostectomía radical retropúbica y la prostectomía retropública perineal.

La prostectomía radical retropúbica se encuentra a la fecha en constante evolución para minimizar la posibilidad de la pérdida de la potencia y el control urinario.<sup>288</sup> Esta técnica se basa en el principio anatómico de observación directa de la enfermedad, su extensión y la resección de las estructuras neurovasculares; esto quiere decir que se realiza una delineación de los nervios pélvicos, denotando la red venosa dorsal para no cortar la inervación de la zona anatómica en cuestión.<sup>289-291</sup>

El objetivo de éste escrito no es la descripción de las técnicas quirúrgicas, de manera que seguiremos solo haciendo mención de la siguiente técnica.

La prostectomía retropública perineal, es muy popular entre los médicos. Uno de los requisitos para que un paciente sea candidato a cirugía, es que tenga buena función cardiopulmonar para resistir la posición de litotomía dorsal, misma que es muy incomoda (ver figura No. ). En esta técnica se extrae la próstata protegiendo los cuerpos cavernosos debido a la naturaleza de la incisión, disecando la vesículas seminales y

vasos deferentes, aproximando a la uretra por delante de la vejiga para reconstruir.<sup>292</sup> ( ver figura No. )

Como desventajas para éstas técnicas, se tiene a la falta de continencia y potencia; sin embargo, estas propiedades se recuperan con el tiempo casi al 100%.<sup>293, 294</sup> No obstante, para estos procedimientos también existe una tasa de mortalidad la cual, varía en función a la edad, es decir, para varones menores a 79 años, la tasa de mortalidad es del 1.5%, mientras que por arriba de los 80 años, la misma se eleva al 5%.<sup>295</sup>

Existen otros riesgos tales como la pérdida sanguínea intraoperatoria así como la posibilidad de sufrir daño rectal durante la operación pero éste tipo de complicaciones son menores, además de que no existen complicaciones en el proceso posoperatorio.<sup>296</sup>

### **2.4.2. Radioterapia.**

La radioterapia se introdujo como técnica curativa del cáncer de próstata en los años 50, ofreciendo niveles óptimos para dañar a las células cancerígenas y no tanto a las células epiteliales normales, siendo esto cada vez mas preciso debido a los avances tecnológicos a la fecha.

A lo largo del estudio del cáncer de próstata se ha observado que la radioterapia da resultados similares a los que se han dado con la prostectomía radical retropúbica<sup>297</sup>, sin embargo, una desventaja de este tipo de técnicas es que en tumores pequeños de la glándula en cuestión, al ser tratados ya sea con radioterapia o cirugía, tienden a reincidir alrededor de 20 años después.<sup>298, 299</sup> Comparando ambas opciones, no sorprende que la tasa de mortalidad sea un tanto similar (14%). Otro de los datos que son un tanto alarmantes es que muchos de los pacientes, después del tratamiento correspondiente, pueden llegar a desarrollar metástasis a distancia.<sup>300</sup>

La experiencia de las tres últimas décadas indica que ésta técnica, con sus diferentes variantes, es eficaz para el control permanente de ésta neoplasia, constatado con los niveles séricos de PSA (antígeno prostático específico) y la biopsia de la glándula.<sup>301, 302</sup>

Sin embargo, la radioterapia ha fracasado como terapia de control de la enfermedad, debido a que las células cancerígenas desarrollan clonogenes tumorales, los cuales hacen resistentes a las mismas a dosis determinadas, además de que a la fecha, no se ha logrado proporcionar una cobertura adecuada al tumor con las dosis de radiaciones prescritas.<sup>303</sup>

El avance tecnológico a la fecha, ha permitido la terapia con radiación tridimensional, ( 3D CRT) lo que ha intentado solucionar problemas como la irradiación inadecuada del tumor, así como la toxicidad a tejidos periféricos.<sup>304</sup>

Existen diferentes tipos de modalidades en la radioterapia, que serán explicadas a continuación.

En la radioterapia convencional con haces externos se irradia al tejido solamente en dos dimensiones, lo cuál, es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, aunque más del 50% de los mismos, puede presentar efectos secundarios como diarrea, dolor abdominal, hemorragias intermitentes por el recto, disuria y microhemorragias intermitentes en el caso de la vejiga. Estos síntomas aparecen durante la tercera semana de tratamiento y desaparecen pocos días o semanas después del término del mismo<sup>305</sup>.

Otra forma de aplicación de la radioterapia, es la braquiterapia intersticial, en donde el tejido neoplásico es infiltrado con fuentes radiactivas, que a dosis máximas, conlleva a la disminución del volumen del mismo, así como del volumen de tejidos periféricos.

Para este tipo de técnica, se han utilizado isótopos radiactivos como el Radon (<sup>226</sup>Ra), Oro (<sup>198</sup>Au) y Yodo (<sup>125</sup>I), todos ellos con distintas formas de implantación. Una de las técnicas mas usadas hasta la década de los 80 era la implantación retropúbica de la próstata con <sup>125</sup>I, sin embargo se vio que esta opción tenía algunas deficiencias como la falta de irradiación en algunas zonas del tumor.<sup>306, 307</sup> A la fecha, existen métodos como la implantación transperineal cutánea, aunque la más aceptada en estos tiempos es la implantación tipo TRUS, técnica en la que se utilizan fuentes como el <sup>125</sup>I o el <sup>103</sup>Pd con o sin la variante de radiación externa.<sup>308</sup>

Ha habido variantes de éste tipo de técnicas, como la implantación transperineal percutánea, generando muy buenos resultados, siendo demostrado por medio de los niveles de PSA que disminuyeron a menos de 1 ng / ml durante los primeros 4 años de tratamiento<sup>309</sup>; sin embargo, esta opción ofrece alta toxicidad a órganos como la vejiga siendo que el 46% de los pacientes implantados requieren medicación para aliviar los síntomas que esto provocaba.<sup>310</sup>

Otra modalidad de este tipo de tratamiento es la terapia de radiación conformal tridimensional.<sup>311</sup> Esta técnica es muy eficaz en cuanto a la disminución de riesgos de recidiva local y además, afecta menos a los tejidos periféricos. Esta modalidad es muy útil en el cáncer de próstata, sin embargo a la fecha se realizan estudios para determinar su eficacia. Hasta ahora solo se ha demostrado que ésta técnica produce hemorragia rectal en función a la dosis irradiada.

Una técnica muy innovadora en nuestros tiempos, es la ablación crioquirúrgica, realizada por primera vez en los años 60 para el cáncer de próstata. Se basa en la congelación intracelular para provocar la necrosis del tejido, llevándose a cabo a - 40° C para imposibilitar la recuperación celular después del congelamiento.<sup>312</sup> Una de las ventajas de

ésta técnica es el casi nulo dolor posoperatorio así como el poco tiempo de hospitalización después de realizada la intervención. Algunas de sus desventajas son que el 29% de los pacientes sometidos a éste tratamiento sufrieron retención urinaria, que termina en una resección transuretral en la mayoría de los pacientes. Otra de las complicaciones menos comunes, son la hemorragia escrotal y el dolor perineal.<sup>313 - 315</sup>

### **2.4.3. Quimioterapia**

Muchos de los agentes que se utilizan en el tratamiento de próstata, son de tipo hormonal, tales como los agentes progestacionales, los estrógenos exógenos, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), así como análogos de la somatostatina; algunos otros son inhibidores enzimáticos.

Estos agentes han sido usados desde mediados del siglo pasado, sin embargo continua la controversia de cuando deben de ser utilizados, es decir, dependiendo del estadio en el cual se encuentre la enfermedad.

Algunas de las desventajas de estos agentes, a excepción de los antiandrógenos, suelen ser la impotencia, ginecomastia, pérdida del libido, suavizamiento de la piel, así como cambio de la personalidad y tono muscular.

A lo largo de la administración de éste tipo de fármacos, se ha observado que los pacientes prefieren los tratamientos hormonales a la orquiectomía, especialmente cuando se les sugieren los análogos de la GnRH de larga duración. La investigación y la tecnología han proporcionado fármacos análogos a la somatostatina, que han probado ser muy efectivos contra esta neoplasia; estudios realizados en México, han ayudado a establecer una optativa terapéutica con resultados muy alentadores.

Un punto a favor de los agentes hormonales, en cuanto a que se deben utilizar en estadios tempranos de la enfermedad es que en los tumores de la próstata, la mayoría de las células son hormonodependientes, salvo algunas, que se encuentran en menor proporción, que si pueden proliferar, pero con mucho menos control farmacológico, debido a que su crecimiento no depende de hormonas.<sup>316</sup> cuando los tumores ya no responden a hormonas y sus análogos, es conveniente usar otras sustancias que pueden llegar a ser más tóxicas que las ya mencionadas.

Algunos de los agentes hormonales que se tratarán a continuación, han sido descritos anteriormente, sin embargo, serán retomados para describir las diferentes opciones que se tienen en la quimioterapia actual.

Los análogos de la GnRH tienen estructura muy similar a la hormona liberadora de la hormona luteinizante ( LH-RH ), lo que hace que al comienzo de su administración, se eleven los niveles de hormona luteinizante ( LH ) y la hormona foliculo estimulante ( FSH

). Esto se acompaña de una modulación negativa de la expresión de receptores hipofisarios.<sup>317</sup> Cuando se ven aumentados los niveles de LH aumentan los niveles séricos de testosterona que a su vez, estimula el crecimiento del tumor en cuestión, se exacerbando los síntomas.

Se recomienda tener muchísima precaución en la dosificación de este tipo de fármacos en pacientes que sufren de obstrucción urinaria y pacientes con lesiones sintomáticas óseas. Una forma de evitar los efectos secundarios que generan estos fármacos es con la administración simultánea de flutamida o casodex.<sup>318</sup> ( Ver tabla No. 2 )

Los antiandrógenos compiten por los receptores androgénicos. Estos agentes se pueden dividir en esteroideos, como la ciproterona, el megestrol y la medroxiprogesterona. Entre los no esteroideos se encuentra la flutamida y sus metabolitos activos (nilutamida y bicalutamida).

Los antiandrógenos esteroideos reducen los niveles de GnRH y LH por medio de una retroalimentación en el hipotálamo e hipófisis, produciendo la disminución de testosterona y dihidrotestosterona, además de que ofrecen un efecto progestacional y glucocorticoide. Los antiandrógenos no esteroideos provocan el aumento de LH, testosterona y dihidrotestosterona.<sup>318</sup>

Una desventaja de los antiandrógenos, además de sus efectos secundarios es que son una opción menos potente que la castración convencional; sin embargo, algunos pacientes optan por los mismos por no sufrir impotencia, aceptando el riesgo que implica.<sup>319</sup>

Otra alternativa de la quimioterapia en el cáncer de próstata son los estrógenos, usados por primera vez en 1940, inhibiendo la producción de LHRH en el hipotálamo, regulando a su vez la liberación de LH y FSH en la hipófisis. Las hormonas LH y FSH actúan en las células de Leydig y Sertolli respectivamente, regulando la producción de los andrógenos así como la espermatogénesis;<sup>320,321</sup> sin embargo, el uso de estos agentes producen toxicidad tal que puede llevar a complicaciones como cardiopatías<sup>322</sup> y trombosis venosas profundas.<sup>323</sup>

Una de las ventajas de los estrógenos es su bajo costo y a la fecha se siguen sintetizando nuevos compuestos como los administrados parenteralmente, que han reducido de manera importante la toxicidad. Algunos de los estrógenos más usados para el tratamiento del cáncer de próstata son la estramustina, una combinación de mostaza nitrogenada y estrógeno que se presume, que una vez dentro de las células, es metabolizada liberando a la mostaza, destruyendo selectivamente a las células.<sup>324</sup>

Otros compuestos que se utilizan en el combate contra el cáncer de próstata son los alcaloides de la vinca<sup>325 - 328</sup>, los taxanos<sup>329</sup> y las podofilotoxinas como el etoposido.<sup>330</sup>

Existen 3 compuestos que son muy útiles en el cáncer de próstata los cuales son el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol y el acetato de ciproterona. Estos, actúan por medio de la supresión de la secreción hipofisiaria de la LH e inhiben la unión de la dihidrotestosterona a los receptores androgénicos.

Por último, aunque no menos importantes, se encuentran los inhibidores de la síntesis de enzimas suprarrenales, los cuales se administran como tratamiento de segunda línea. Su uso es muy limitado debido a su hepatotoxicidad, además de que su efecto sobre los niveles séricos de testosterona, no son permanentes. Tal es el caso del ketoconazol, administrado a 1200 mg / día, que tiene un uso muy variado en la medicina.

Existen muchos beneficios para el paciente que padece la enfermedad cuando se utiliza terapia combinada. Una de las mismas es el bloqueo androgénico combinado, que ofrece un bloqueo testicular y suprarrenal; esta opción es un tanto controversial ya que en los estudios realizados se dan muchos problemas como la dificultad de la interpretación de resultados y la publicación prematura de los mismos.

Pocos ensayos han sido contemplados debidos a su veracidad sin embargo, en 1989 se publicó un artículo que trata de la terapia combinada con flutamida y acetato de leuprolide, que ha sido evaluado con gran aceptación ya que revela una mejoría del 25% o 7 meses en la mediana de la supervivencia en pacientes con cáncer de próstata estadio D – 2 de reciente diagnóstico. Si bien, el mismo artículo revelo que los pacientes con la enfermedad en estadios tempranos, al ser tratados de la misma manera, obtuvieron mayor beneficio en cuanto a supervivencia ( 29 meses). Debido a esto, a la fecha se ofrece el bloqueo androgénico combinado para pacientes con buen pronóstico vigilando los niveles de PSA, mientras que para pacientes que no lo tienen, se ofrecen otras alternativas. A la fecha, se analizan las combinaciones goselerina, leuprolide y bicalutamida 50 mg/ día, frente a goselerina, leuprolide y flutamida a dosis de 250 mg / cada 8 hrs, así como la combinación de estramustina y vinblastina, aún sin resultados.

A la fecha, todas las herramientas que se tienen para combatir el cáncer de próstata, han ayudado al diagnóstico más temprano de la enfermedad sin embargo, ésta no han afectado la mortalidad por la misma.

Un tópico muy importante de ésta y todas las enfermedades es la terapia individualizada, esencial para evitar el tratamiento ineficiente o inadecuado de los pacientes. Se cree a la fecha que fuera de la terapia hormonal para ésta enfermedad, las opciones son limitadas,

pero se sigue avanzando en cuanto a otros agentes con gran promesa de vida los estadios avanzados.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivo General.**

- Conocer la acción del análogo de Somatostatina (Octreotide) mediante la cuantificación de los niveles séricos de Leptina, Antígeno Prostático Específico (PSA), Amilasa y Lipasa Pancreáticas para plantear la posibilidad de establecer a dicho fármaco como terapia de elección para el cáncer de próstata en estadios avanzados.

### **2.2. Objetivos Específicos.**

- Determinar los niveles séricos de Leptina por radioinmunoanálisis, antes y después de la administración del análogo de la somatostatina (Octreotide) en pacientes con cáncer de próstata avanzado (Estadio D-2).
- Determinar los niveles séricos del antígeno prostático específico (PSA) por radioinmunoanálisis durante la administración del análogo de la Somatostatina ( Octreotide ) en pacientes con carcinoma avanzado de la próstata (Estadio D-2).
- Determinar los niveles séricos de Amilasa y Lipasa pancreática mediante espectrofotometría antes y después de la administración del análogo de la Somatostatina (Octreotide) en pacientes con cáncer avanzado de la próstata (Estadio D-2).

### **3. Hipótesis**

Sí el Octreotide interactúa con los receptores de Somatostatina en células pancreáticas exocrinas, adipocitos y células prostáticas, entonces, debido a que ésta sustancia es análoga a la molécula natural, la actividad exocrina de éstas células se vería reducida, disminuyendo así los niveles séricos de Amilasa, Lipasa, Leptina y PSA respectivamente.

## 5. Metodología.

Para la hospitalización de los pacientes, primero fueron corroborados los criterios de inclusión previamente establecidos entre los que se encuentran:

- a) Pacientes masculinos entre 50 – 70 años de edad, ya que este es el rango en el cual se encuentra la mayor incidencia del cáncer de próstata<sup>1</sup>.
- b) Índice de masa corporal (IMC) menor a 30 que es la relación entre el peso y la estatura del individuo debido a que la Leptina es secretada y biosintetizada en función a la masa corporal del individuo<sup>11</sup> por lo que pacientes con obesidad deben quedar descartados.
- c) Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e histopatológico de adenocarcinoma avanzado de la próstata, Estadio D2 por medio de un Gammagrama óseo positivo de metástasis a distancia, que junto con otras pruebas de laboratorio conforman el diagnóstico de la enfermedad.
- d) Pacientes que hallan firmado la carta de aceptación para realizar el estudio (ver Capítulo 13. anexos hoja 102), ya que no se puede realizar ningún tipo de estudio sin el consentimiento del paciente.

Una vez que se han reunido los requisitos, los pacientes fueron hospitalizados en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza un día antes del estudio. Se le indicó al paciente mantener ayuno previo de 8 horas, ya que se deben evitar interferencias en la cuantificación sérica.

Al siguiente día, a las 8:00 horas, se les proporcionó a los pacientes la carta de “consentimiento informado”, en donde se les explicaba todos sus derechos en cuanto al estudio. (Se redacta y proporciona éste documento a los pacientes para que lo firmen evitando así posibles problemas legales). 15 minutos antes de la punción, se preparaba un suero con 500 ml de solución salina fisiológica 0.9% (SSF) que se conectaba a un equipo de venoclisis eliminando todo el aire que contenía, desechando aproximadamente 10 ml de la SSF.

Con el consentimiento de los pacientes cada uno de ellos fueron canalizados con un miniset del número 19 y se conectaba al equipo de venoclisis previamente preparado puncionando una vena del pliegue antecubital anterior para mantenerla así permeable (se utilizaba un calibre grueso debido a que se debe evitar obstrucciones por pequeños trombos que se puedan formar para así evitar puncionar de nuevo al paciente).

A las 8:00 AM se iniciaba el estudio con toma de muestras basales A y B estas se toman directamente del miniset. Después, éste se conecta al equipo de venoclisis limpiando la sangre del exterior con una gasa estéril de 10 X 10 cm. Una vez conectado, se deja fluir a

chorro SSF para lavar el catéter y luego se regulaba el paso de la SSF manteniendo así permeable la vena. A los 30 minutos, se hacía la tercera toma de muestra e haciendo lo siguiente: se lavaba el catéter de la manera ya mencionada, se cortaba el flujo de la SSF totalmente, se desconectaba el catéter del equipo de venoclisis y se desechaban las 10 primeras gotas que provenían del catéter; esto se hacía para eliminar interferencias tales como la posible dilución de la muestra. Se tomaba el volumen de muestra ya mencionado y se repetía el procedimiento del lavado del catéter previamente descrito. Esto se realizaba en todas las tomas de muestra por espacio de 3 horas. (la toma de muestras se hace en tubos libres de anticoagulantes para la obtención de suero.) El volumen de dichas muestras era de 8 ml aproximadamente.

El metriset que contenía el fármaco a utilizar se preparaba 1 hora antes de la administración. Se tomaban del frasco original de Sandostatin (Octreotide 1mg / 5 ml) 0.5 ml con jeringa de insulina para tomar el volumen lo más exacto posible. Previo a esto, se conectaba el metriset a un envase que contenía 250 ml de SSF a través de la bayoneta del mismo. Se vertían aproximadamente 50 ml de SSF al metriset y se introducía el contenido de la jeringa de insulina a través del obturador superior. Se homogenizaba la mezcla y después se llenaba ajustando a 100 ml con SSF. El metriset se conecta en posición Y al equipo de venoclisis por el cual pasa la SSF que mantiene permeable la vena puncionada.

A los primeros 180 minutos, es decir, después de la última toma de muestra, se empezaba a infundir la solución del fármaco por evaluar a un flujo de 35 – 40 microgotas por minuto a manera de que pasaran 0.56 microgramos por minuto<sup>337</sup> y la solución se agotara aproximadamente a los 180 minutos. Se tomaban muestras también a intervalos de 30 minutos, con la única diferencia de que al lavar el catéter, se cortaba por completo el flujo del Octreotide diluido, se lavaba con la SSF de la misma manera que el procedimiento pasado y después de terminar de lavar, se abría el flujo del análogo nuevamente. (La experiencia sugiere el uso de un cronometro para modular el flujo del microgotero) Al concluir la última toma de muestra (a los 180 minutos) se retiraba el catéter en forma similar a la toma de muestra de sangre venosa y el paciente se podía retirar a sus labores normales.

Después de 6 horas de toma de muestras, procedía la centrifugación que se realizaba a 3500 rpm durante 7 minutos en el mobiliario del laboratorio central de urgencias. Se obtenía el suero con pipetas Pasteur depositando 3 alícuotas de cada tubo en tres diferentes tubos de borosilicato de 7 X 75 mm y luego se tapaban para rotulación y

congelación a  $-20^{\circ}$  C hasta que se recolectaran la totalidad de las muestras para un trabajo más ordenado y efectivo.

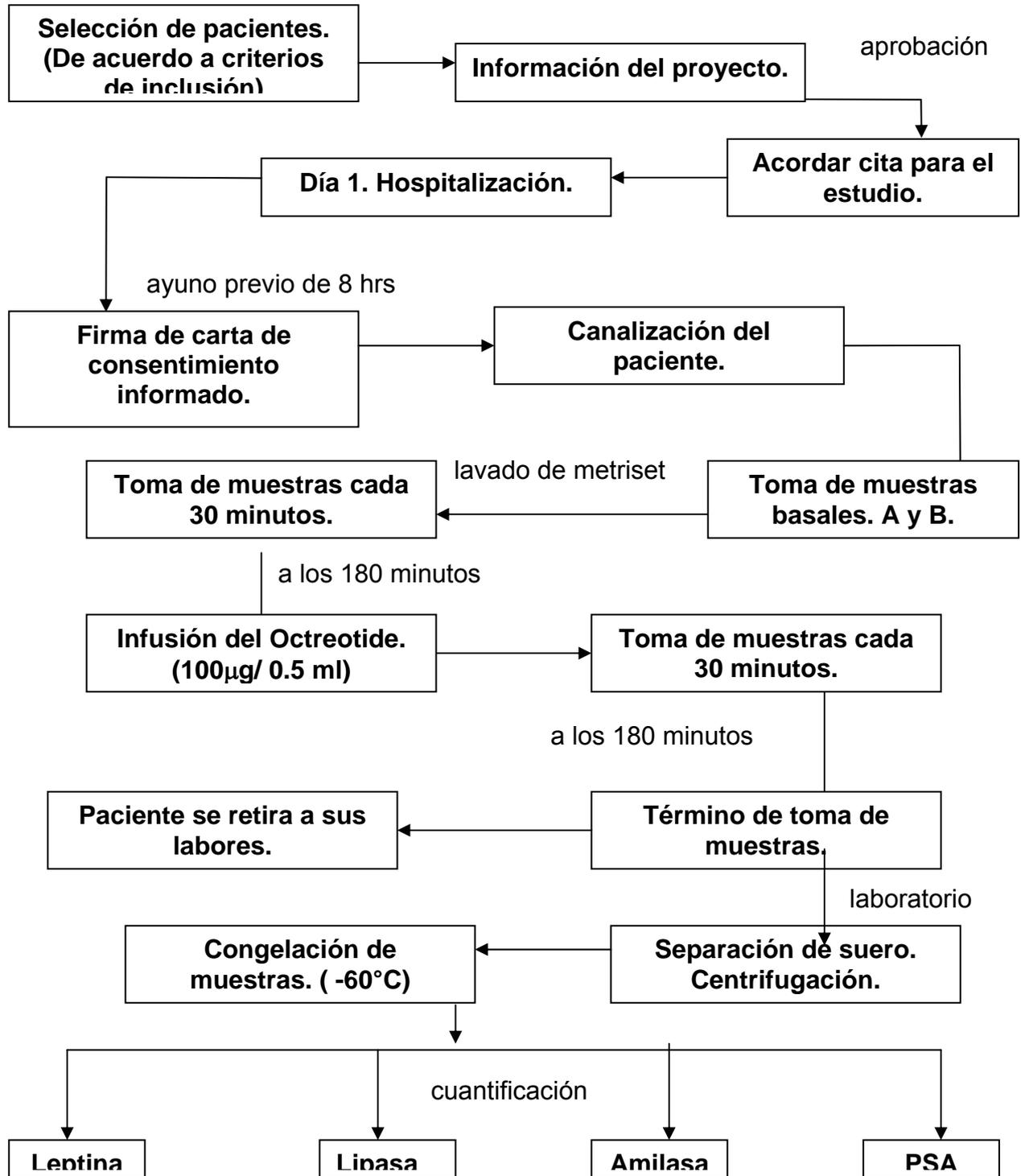
Todo este procedimiento se siguió a lo largo de 12 días en diferentes fechas ya que no es muy común que los pacientes quieran participar en éste tipo de dinámicas y que reúnan los criterios de inclusión ya descritos.

Para la cuantificación de las sustancias de interés, la Leptina se midió de forma consecutiva y por duplicado, por medio de los estuches comerciales de TyterZyme®. Esta determinación se hizo por medio de radioinmunoanálisis preparando previamente una curva estándar ( 12500, 6250, 3125, 1563, 781,391, 195 pg / ml) y preparando la muestra usando 100µL de la misma además de los reactivos correspondientes proporcionados en el estuche.

La amilasa y lipasa pancreática se midieron por medio de analizadores de química clínica. Cabe destacar que ésta forma de determinación ya se encuentra automatizada.

La única cuantificación en la que no se tuvo experiencia fue el Antígeno Prostático Específico (PSA) ya que se enviaron al Departamento de Medicina Nuclear para su proceso. Se utilizó análisis inmunoradiométrico (IRMA) y todos los resultados fueron reportados todos el mismo día. Por último cabe destacar que el PSA, solo se midió en los tubos que correspondían a las muestras basales, a los 180 minutos y a los 360 minutos, es decir, al final de la dinámica. (obsérvese hoja de recolección de datos. Capítulo 13. Anexos pagina 103)

### 5.1. Diagrama de flujo.



## 6. Fundamentos de las técnicas utilizadas.

### 6.1. Lipasa.

La lipasa cataliza la hidrólisis de diglicérido obteniéndose monoglicérido y ácido graso. La concentración catalítica se determina, empleando las reacciones acopladas de la monoglicérido lipasa (MGL), glicerol quinasa, glicerol fosfato oxidasa (GPO) y peroxidasa, a partir de la velocidad de formación de una quinonaimina, medida a 550 nm<sup>331</sup>.

### 6.2. Amilasa.

La  $\alpha$ -amilasa cataliza la hidrólisis del 4-nitrofenil-maltoheptaósido-etilideno a oligosacáridos, que son sustratos para la  $\alpha$ -glucosidasa, capaz de liberar 4-nitrofenol. La concentración catalítica se determina a partir de la velocidad de formación del 4-nitrofenol, medido a 405 nm<sup>332</sup>

### 6.3. Leptina

En el radioinmunoanálisis (RIA), una sustancia de concentración conocida llamada trazador, la cual se encuentra marcada con algún isótopo radiactivo y es análoga a la molécula por determinar, se incuba con una sustancia de concentración conocida llamada receptora, así, la concentración de los sitios de unión es limitada. Cuando se agrega la sustancia en cuestión al sistema existe una competencia entre las moléculas trazadoras y las mismas por determinar.

Así, la concentración de trazador unida a receptor disminuye a medida que la concentración de la sustancia a determinar se eleva.

La determinación se realiza después de la separación de la fase que contiene la unión específica de la que contiene moléculas libres cuantificándose la en la fracción que se requiera realizando previamente una curva estándar y cuantificando en un contador gamma.

En el caso de esta determinación, se utilizan trazadores marcados con  $I^{125}$  porque emite puramente radiación gamma y se encuentra en la naturaleza casi al 100% de pureza; además, emite radiaciones beta en grandes cantidades lo que destruye el material biológico remanente.

Se utilizan las técnicas de polietilen glicol ( PEG ) para las precipitación de gamma-globulinas y la separación por el método del doble anticuerpo por su gran especificidad debido a que se lleva a cabo una reacción de tipo inmunológica, la casi nula disociación de los agentes, la nula afectación del tiempo, temperatura y las proteínas provenientes de

la muestra. Además, se agrega un segundo anticuerpo haciendo que el complejo insoluble, precipitando<sup>333-335</sup>.

#### **6.4. Antígeno Prostático Específico. ( PSA )**

Para cuantificar esta molécula se utiliza el radioinmunoanálisis, en el que una pequeña cantidad de antígeno marcada radioactivamente, es desplazada de su unión específica por otra similar no marcada que va a competir con la sustancia marcada radioactivamente.

Al sistema de fijación elegido se le agrega una cantidad  $x$  de antígeno marcado, posteriormente se le agrega una cantidad  $x$  de antígeno sin marcar o sea el suero problema, así se establece la competencia por los sitios de unión del anticuerpo, sigue la incubación a 37 grados Celsius, procediendo a los lavados mediante los cuales se realiza la separación del antígeno unido y del libre, de la cantidad de antígeno marcado fijado a diferentes concentraciones se hace una curva que permite encontrar cualquier concentración de antígeno no marcado que sea desconocido<sup>336</sup>

## 7. Resultados

Los resultados derivados de la experimentación fueron los siguientes. Con respecto a la Leptina, que fue evaluada por la técnica de radioinmunoanálisis ( RIA ), podemos observar una tendencia a la baja generalizada. Esto se puede observar a nivel individual o en los resultados promedios de los mismos valores en la tabla No. 1 o en la gráfica de los valores correspondientes.

De acuerdo con la metodología utilizada para este experimento, a los 180 minutos, se empezó a administrar el análogo en cuestión, observándose también la misma tendencia a la baja hasta el final del estudio.

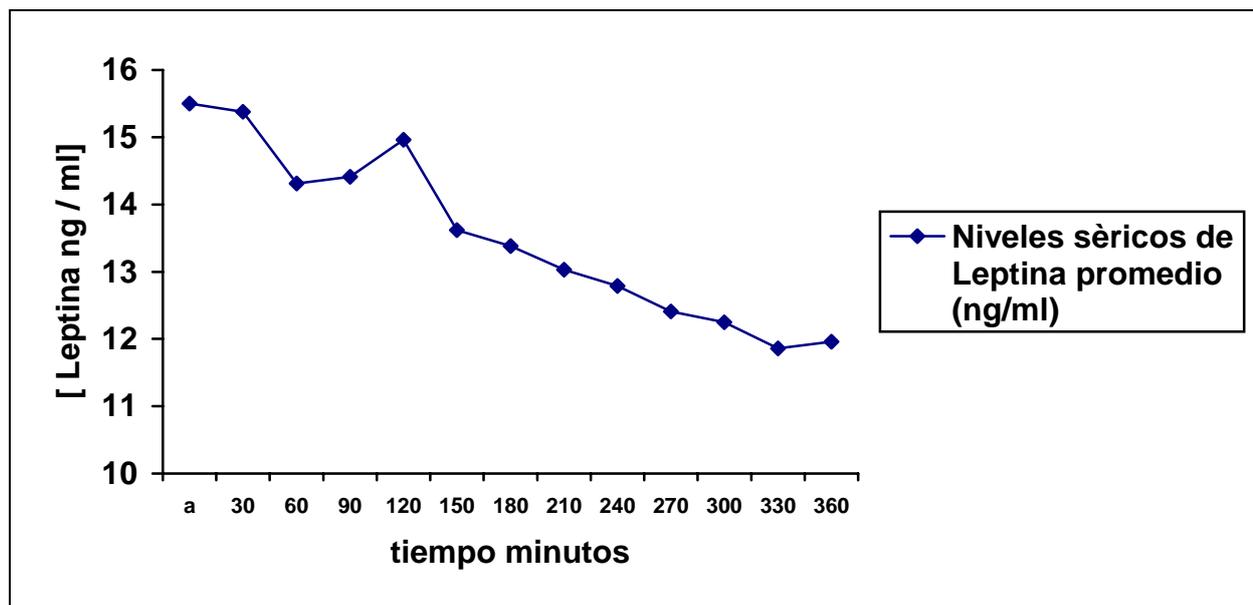
**Tabla No. 7.1. Concentración de Leptina (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.**

Tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Muestra basal A	23.3	8.9	18.9	5.3	10.4	7.3
30	24.3	9.4	18.2	5.4	8.9	7.3
60	24.5	8.7	15.6	4.9	8.9	5.7
90	22.6	7.7	17	4.9	8.5	6.4
120	23.6	8	17	4.5	10	5.8
150	20.4	8.3	18.7	4.6	9.7	6
180	20.9	7.4	19.4	4	9.5	4.8
210	21.6	7.5	17.2	4.5	8.9	6.1
240	19.3	8	17	4.2	9	5.7
270	20.2	7.2	18.2	4.3	9.1	4.9
300	19.6	7.5	18.1	4.1	7.8	4.8
330	21.2	6.2	16.2	4.3	8	5.1
360	19.2	7.1	16.5	4.6	8.3	4.4

**Tabla No. 7.1. Concentración de Leptina (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide. Continuación.**

Tiempo (minutos)	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Promedio de Leptina
Muestra basal A	25.5	21.7	15	18.7	15.5
30	27.3	24.9	9.3	18.8	15.38
60	29.2	17	8.9	19.7	14.31
90	27.4	20.7	8.1	20.8	14.41
120	34.7	18.4	8	19.6	14.96
150	24.4	19.1	8.3	16.7	13.62
180	24.4	18.7	6.8	17.9	13.38
210	24	17.7	7.4	15.4	13.03
240	22.7	20.5	7.1	14.4	12.79
270	22.6	17.5	5.9	14.2	12.41
300	22.1	18	6.2	14.3	12.25
330	21.2	17.8	4.7	13.9	11.86
360	20.6	17.5	7.3	14.1	11.96

Gráfica No.7.1. Niveles séricos de Leptina promedio (ng / ml) antes y después de la administración del Octreotide.



Se determino la actividad de la amilasa y lipasa pancreáticas observándose para ambos casos una ligera tendencia a la baja antes y después de la administración.

Ambas enzimas se comportaron de la misma manera durante la administración del análogo, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla No. 7.2. Actividad de Amilasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.

Tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Muestra basal					
A	86	49	51	123	77.5
30	83	43	48	104	65
60	83	47	36	109	61
90	82	48	38	110	62
120	84	46	40	108	68
150	81	46	49	98	57
180	83	46	41	100	59
210	83	46	41	105	71
240	84	47	51	100	68
270	78	46	48	102	70
300	78	46	43	97	74
330	74	46	44	98	63
360	77	46	47	98	73

**Tabla No. 7.2. Actividad de la Amilasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide. Continuación.**

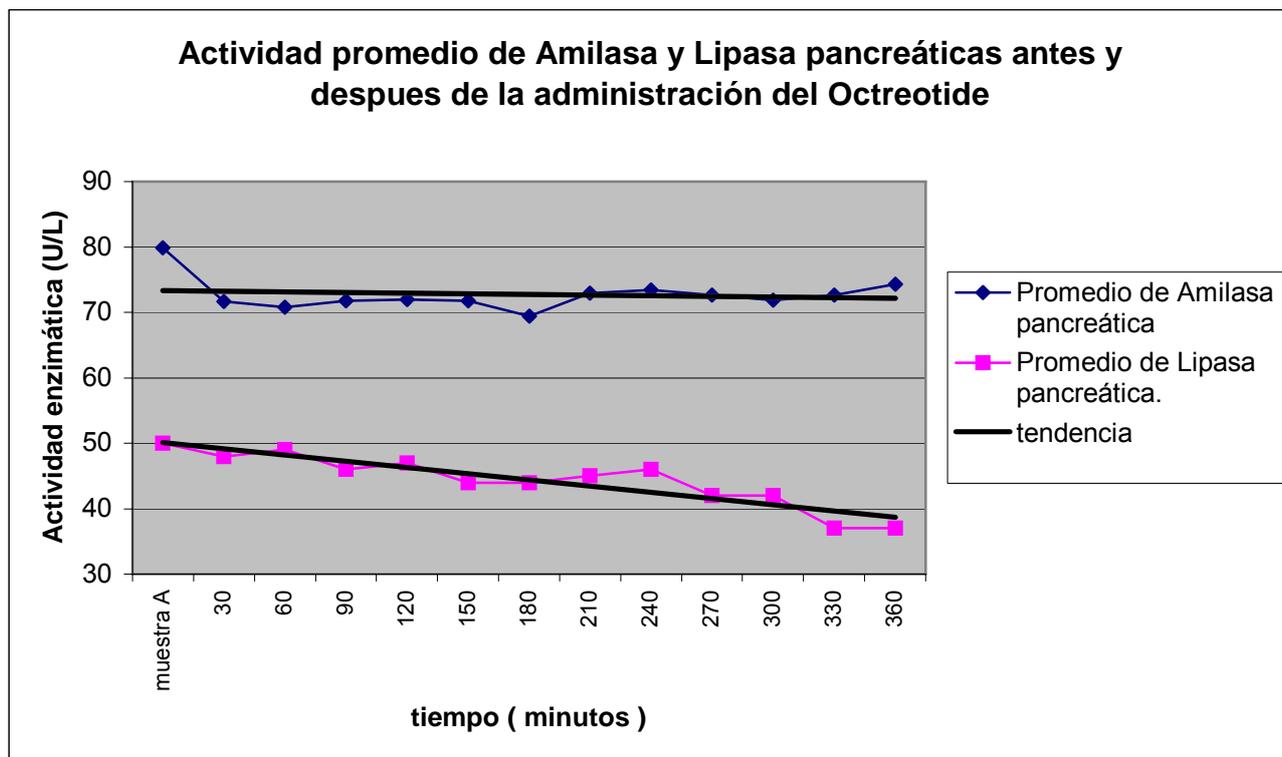
Tiempo (minutos)	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Promedio de Amilasa.
Muestra basal					
A	62.5	90	70	109	79.78
30	58	80	65	99	71.67
60	56	72	66	107	70.78
90	56	76	65	109	71.78
120	53	77	68	104	72
150	62	76	71	106	71.78
180	58	66	65	107	69.45
210	60	77	68	105	72.89
240	61	77	71	102	73.45
270	57	82	65	106	72.67
300	59	83	63	104	71.89
330	56	98	68	106.5	72.6
360	62	94	63	109	74.33

De acuerdo con estos resultados, si tomamos en cuenta que la administración del análogo empezó a los 180 minutos, se observa una ligera tendencia a la alta después de la administración.

**Tabla No. 7.3. Actividad Lipasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.**

tiempo (minutos)	Paciente 1	Promedio de Lipasa
muestra basal A	50	50
30	48	48
60	49	49
90	46	46
120	47	47
150	44	44
180	44	44
210	45	45
240	46	46
270	42	42
300	42	42
330	37	37
360	37	37

Gráfica No. 7.2. Actividad promedio de Amilasa y Lipasa pancreáticas ( U / L ) durante la administración del Octreotide.

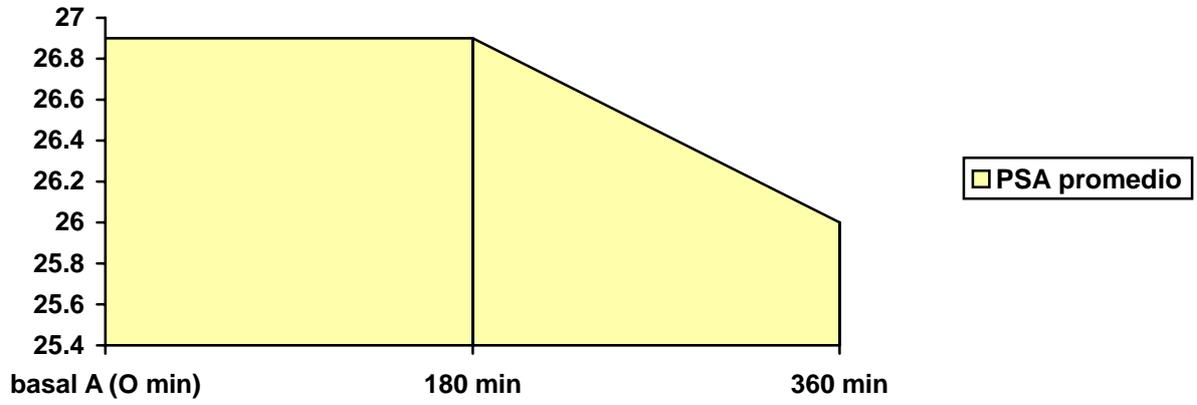


Con respecto al PSA, podemos observar un cambio apreciable en los valores obtenidos, ya que de la toma basal y hasta los 180 minutos, es decir, al punto de la administración, se mantuvieron los valores del mismo, sin embargo, tras la administración y en la última toma de muestras, se presento en la mayoría de ellos, una tendencia a la baja, exceptuando a los pacientes 2 y 3, que permanecieron constantes. Los resultados obtenidos, se presentan a continuación.

Tabla No. 7.4. Concentración de Antígeno Prostático Específico (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.

tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Promedio PSA (ng/ml)
muestra basal A	55	10	0.1	2.4	67	26.9
180	55	10	0.1	2.4	67	26.9
360	52	10	0.1	1.9	66	26

**Gráfica No. 7.3. Niveles séricos promedio de PSA (antígeno prostático específico) ( ng / ml ) antes, durante y después durante la administración del Octreotíde.**



## 8. Estadística.

Todos los parámetros a los que se les aplicó estadística, fueron evaluados por la prueba T de Student, en donde se propuso que con 12 grados de libertad y un  $\alpha = 5\%$  se tenía una  $t_1 = 2.71$ . la cual se utilizó para trabajar con las siguientes hipótesis.

$H_0$ . Hipótesis nula. Que la pendiente 1 sea igual a la pendiente 2, no obteniendo un cambio antes y después de la administración del fármaco.

$H_A$ . Hipótesis alterna. Que la pendiente 1 sea diferente a la pendiente 2, obteniendo un cambio antes y después de la administración del fármaco.

Los cálculos realizados para todos los casos fueron los siguientes, ilustrándose con el caso de la Leptina.

Se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$t_1 = (media_1 - media_2) - \mu_{media_1 - media_2} / \sigma_{media_1 - media_2}$$

$$\sigma_{media_1 - media_2} = Sp \sqrt{(1/n_1 + 1/n_2)}$$

$$Sp^2 = \{(n_1 - 1) S^2_1 + (n_2 - 1) S^2_2\} / (n_1 + n_2 - 2)$$

De este procedimiento, se obtuvo lo siguiente:

$$n_1 = 7$$

$$n_2 = 7$$

$$media_1 = 14.5$$

$$media_2 = 12.52$$

$$S^2_1 = 0.6765 \quad S^2_2 = 0.3178 \quad Sp = 0.5280$$

$$\sigma_{media_1 - media_2} = 0.2822$$

$$t_1 = 7.01$$

Nota : Con este resultado, podemos observar que la hipótesis se rechaza, por lo tanto si hay diferencia entre la pendiente 1 y 2. En este caso, la diferencia que se obtuvo, corresponde a que existe una pendiente mas inclinada antes de la administración, lo que no constata el efecto del fármaco probado, es decir que para que se tomara en cuenta la diferencia en las pendientes, se tendría que haber registrado el cambio de pendiente mas prolongado después de la administración del Octreotide. Se observó el mismo fenómeno para todas las determinaciones.

## 9. Análisis de resultados.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la experimentación, podemos observar que existe una tendencia a la baja no significativa estadísticamente en los niveles séricos de Amilasa, Lipasa y Leptina.

Los resultados fueron evaluados estadísticamente por la prueba T de Student buscando la relación entre la toma de muestras antes y después de la administración del Octreotide observándose el mismo comportamiento a lo largo del experimento.

A la fecha se ha comprobado que el adiposito presenta el quinto subtipo de receptor para Somatostatina ( SS-5 ) en ratones y que el adiposito en humanos, presenta los 5 subtipos de receptores para somatostatina, además, de que él mismo la biosintetiza en procesos inflamatorios e infecciosos no habiéndose determinado el papel que juega en este fenómeno. Se ha demostrado que la Leptina, por efecto del Octreotide, baja en cuanto a niveles séricos en ratones, es decir, en modelos *in vivo*. Es posible que exista relación directa entre la Somatostatina y por ende con el Octreotide, con la biosíntesis y secreción de Leptina. Se ha demostrado en modelos *in vitro* que el subtipo de receptor para somatostatina SS-5 juega un papel determinante en la expresión génica de la Leptina<sup>338</sup>, lo que hace que el mismo efecto se presenta en humanos.

Se sabe que la Amilasa y Lipasa pancreáticas disminuyen por efecto de la Somatostatina<sup>17</sup> debido a que es la hormona que modula negativamente la biosíntesis y secreción exócrina del páncreas. Tras la administración del Octreotide, los niveles séricos de estas enzimas deberían haber disminuido, suceso que en la terapéutica se emplea en casos de pancreatitis aguda y carcinoma pancreático buscándose la inhibición de la secreción exócrina así como la inhibición del crecimiento de algunos tumores hormonodependientes.

Otros estudios realizados en acromegalia, revelan que la dosis utilizada para este experimento es efectiva para disminuir los niveles séricos de la hormona del crecimiento. ( GH )<sup>16</sup>

Debido a que para este experimento solo se pudo contar con una ampollita del análogo, el mismo fue utilizado para una serie de 10 pacientes en un corto periodo de tiempo, lo que revela el porque de un cambio no significativo en cuanto a las moléculas analizadas, ya que en el caso de la GH el cambio se observa a la semana de la administración de la dosis propuesta, cada 8 horas. Esto no quiere decir que dicha hormona se comporte de manera similar a la Leptina con la administración de dicho fármaco, pero debido al corto

tiempo de vida media del mismo ( 2 horas), no se obtuvo el efecto terapéutico ya comprobado en enzimas pancreáticas, que de constataría la acción del fármaco, observándose un posible efecto sobre la Leptina.

Con respecto al antígeno prostático específico (PSA) se observo un cambio que va de constante a un descenso después de la administración del Octreotide; sin embargo y aunque reales, estos valores no son del todo confiables, debido a que esta molécula se secreta en función del volumen prostático, necesitando que para registrarse un descenso en de la misma en niveles séricos, tendría que haber disminuido el volumen del tumor en tan solo 3 horas tras la administración, lo que resultaría todo un hallazgo de ser tan potente el efecto. Otro de los puntos por lo cual no se creen confiables estos valores, es porque no se observo efecto alguno en las otras moléculas analizadas. Se cree que los valores a la baja después de la administración del Octreotide, son producto de la hemodilución debido a la metodología utilizada.

Debido a la experiencia obtenida en esta dinámica , posiblemente se tendrá que utilizar la variedad de este análogo llamada Octreotide LAR, que tiene como característica principal, un tiempo de vida media de 15 días, prolongando el tiempo de tomo de muestras a no menos de una semana para hacer mucho mas visible el efecto del fármaco sobre estas sustancias cuantificadas, lo que abre paso a investigaciones a corto plazo, que al igual que esta, se realizarán en modelos *in vivo*.

## 10. Conclusiones

- Se comprobó la acción del Octreotide a la dosis de 0.1 mg en una sola toma sobre los niveles séricos de Leptina, PSA, amilasa y lipasa pancreáticas con la necesidad de realizar nuevas investigaciones para afirmar que este fármaco pueda ser utilizado como terapia de elección para el cáncer de próstata en estadios avanzados.
- Se determinaron los niveles séricos de Leptina antes y después de la administración del Octreotide en pacientes con cáncer avanzado de la próstata estadio D-2, no encontrando diferencia significativa entre los valores a lo largo de la experimentación.
- Se determinaron los niveles de PSA durante la administración del Octreotide encontrando que los valores no son confiables para efecto de este estudio.
- Se determinaron los niveles séricos de amilasa y lipasa pancreáticas antes y después de la administración del Octreotide, no encontrando significancia estadística en pacientes con cáncer de próstata estadio D-2.

## 11. Propuesta

Se propone utilizar la variedad del análogo de Somatostatina Octreotide LAR, la cual tiene un tiempo de vida media de 15 días con una sola dosis de 250  $\mu\text{g}$  vía subcutánea y realizar toma de muestras diaria, en ayuno de 8 horas, para alcanzar el efecto terapéutico, disminuyendo los niveles de Amilasa, lipasa y observar el comportamiento de la Leptina y PSA a lo largo de la experimentación para poder aseverar algún efecto sobre la hormona en cuestión.

### 13. Anexos

**Hoja de Recolección de Datos.**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

Índice de Masa Corporal: \_\_\_\_\_

Gammagrama óseo: \_\_\_\_\_

Sustancia	Tomas control		Infusión de solución fisiológica 0.9%					Infusión de Octreotido. (0.56 µg / min)						
	A	B	Tiempo (minutos).											
			30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Leptina (pg / ml)														
Amilasa (U / L)														
Lipasa (U / L)														
PSA (ng / ml)			NO SE CUANTIFICAN					NO SE CUANTIFICAN						

## Carta de consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “ EFECTO DE UN ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA ( OCTREOTIDE ) SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE LEPTINA, AMILASA Y LIPASA PANCREÁTICA EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE LA PRÓSTATA ( Estadio D- 2), registrado en el comité local de investigación con el número\_\_\_\_\_.

El objetivo del estudio es determinar los niveles séricos de Leptina, Amilasa y Lipasa pancreáticas en muestras de sangre de pacientes con cáncer avanzado de la próstata Estadio D-2, sin tratamiento previo. Se me ha explicado que mi participación consistirá en la aceptación de la toma de muestras de sangre cada 30 minutos por espacio de 6 horas, tiempo estimado para la conclusión de la dinámica.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. El investigador se a comprometido a informarme oportunamente sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán acabo, explicando todos los riesgos y beneficios así como cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en el momento que lo considere conveniente sin que ello afecte mi atención médica en el instituto. También, se me a garantizado el anonimato en presentaciones y publicaciones científicas, así como el derecho de saber los resultados derivados del estudios de manera veraz.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Dr. Manuel Vadillo Buenfil.  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

## 12. Referencias

1. **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002 ;90:162-173.
2. **Karten MJ, Rivier JE.** Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev* 1986;7:44-46.
3. **Schally AV.** Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20:1247-1262.
4. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, Varga JL, Halmos G.** Hypothalamic hormones and cancer. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2001;22:248-291.
5. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Plonowski A, Nagy A, Halmos G, Rekasi Z.** Peptide analogs in the Therapy of Prostate Cancer. *The Prostate* 2000;5:158-166.
6. **Schally AV, Halmos G, Rekasi Z, Arencibia JM.** The actions of LH-RH agonists, antagonists, and cytotoxic analogs on the LH-RH receptors on the pituitary and tumors In: Devroey P. Ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 2001;9:1364-1379.
7. **Emons G, Schally AV.** The Use of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists and Antagonists in Gynecological Cancers. *Human Reproduction* 1994;9: 1364-1379.
8. **Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J.** SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;31: 1133-1140.
9. **Cai R-z, Szoke B, Lu R, Fu D, Redding TW, Schally AV.** Synthesis and biological activity of highly potent octapeptide analogs of somatostatina. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1896-1900
10. **Patel YC.** Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997;20:348-367.
11. **Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T.** Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ;86:1341-1345.
12. **Watanobe H, Habu S.** Leptin regulates growth hormone-releasing factor, somatostatin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone but not neuropeptide Y release in rat hypothalamus in vivo: relation with growth hormone secretion. *J Neurosci.* 2002 15;22:6265-6271.

13. **Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, Imura H, Seino S, Seino Y.** Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. *J Clin Invest.* 1994 ;93:1321-1325.
14. **Presky DH, Schonbrunn A.** Receptor-bound somatostatin and epidermal growth factor are processed differently in GH4C1 rat pituitary cells. *J Cell Biol.* 1986 ;102: 878-888.
15. **Nowicki M, Bryc W, Kokot F.** Hormonal regulation of appetite and body mass in patients with advanced prostate cancer treated with combined androgen blockade. *J Endocrinol Invest.* 2001 ;24:31-36.
16. **Tan KC, Tso AW, Lam KS.** Effect of Sandostatin LAR on serum leptin levels in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Jan;54(1):31-5.
17. **Schally AV, Szepeshazi K, Qin Y, Halmos G, Ertl T, Croot K, Cai R-Z, Liebow C and Poston G.J.** Antitumor effects of analogs of somatostatin and antagonists of bombesina / GRP en experimental models of pancreatic cancers.\*
18. **Vainas G, Pasaitou V, Galaktidou G, Maris K, Christodoulou K, Constantinidis C, Kortsaris AH.** The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 1997 ;16:119-126.
19. **Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG.** Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. *Prostate.* 2002 1;50:1-3.
20. **M. Quinn and P. Babb.** BJU International Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. Volume 90 Issue 2 Page 162 - July 2002.
21. **Moysen, L.** Niveles séricos de Leptina y expresión de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico ( EGF – R ) por medio de estudios de competencia de radioligandos en muestras de pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. México DF. 2002. pp 3-26.
22. **Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S.** Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. *J Urol.* 2003 Apr; 169(4): 1308-11.

23. **Brugge J, Curran T, Harlow E, McCormick F, eds.** Origin of Human Cancer. Cold Spring Harbor. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1991.
24. **Cairns J.** Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255:197-200, 1975
25. **Slauson D, Cooper B.** Mechanisms of Disease. A Textbook of Comparative General Pathology. Mosby, 3<sup>rd</sup> edition USA, 2002. pp: 300-305
26. **Cooper GM.** Oncogenes. Boston: Jones and Bartlett. 1990.
27. **Zur Hausen H.** Viruses in human cancers. *Science* 1991;254:1167.
28. **Howley PM, Kieff E, Ganem D.** DNA viruses. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:168.
29. **Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr.** Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:175.
30. **Lawley PD.** Historical origins of current concepts of carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1994;65:17.
31. **Dipple A.** DNA adducts of chemical carcinogens. *Carcinogenesis.* 1995;16:437.
32. **Snyderwine EG.** Some perspectives on the nutritional aspects of breast cancer research: food-derived heterocyclic amines as etiologic agents in human mammary cancer. *Cancer* 1994;74:1070.
33. **Kamiya K, Yasukawa-Barnes J, Mitchen JM, Gould MN, Clifton KH.** Evidence that carcinogenesis involves an imbalance between epigenetic high-frequency initiation and suppression of promotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1332.
34. **Theriault G, Infante-Rivard C, Armstrong B, Ernst P.** Occupational neoplasia. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP, Jr. eds. *Occupational medicine*, ed. 3. Baltimore: Mosby, 1994:813.
35. **Shields PG, Harris CC.** Environmental causes of cancer. *Med Clin North Am* 1990;74:263.

36. **Carpenter L, Higgins C, Douglas A, et al.** Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* 1994;138:224.
37. **Hammond EC, Garfinkel L, Selikoff U, Nicholson WJ.** Mortality experience of residents in the neighborhood of an asbestos factory. *Ann NY Acad Sci* 1979;330:417.
38. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR V): Washington, DC: National Research Council, 1990.
39. **Wakabayashi T, Kato H, Ikeda T, et al.** Studies of the mortality of A-bomb survivors. III. Incidence of cancer in 1959-78, based on the tumor registry, Nagasaki. *Radiat Res* 1983;93:112.
40. **Shore RE, Woodard ED, Hempelmann LH.** Radiation-induced thyroid cancer. In: Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr eds. *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press, 1984:131.
41. **Kim JH, Chu FC, Woodard MR et al.** Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978;129:501.
42. **Henderson BE, Ross RK, Bernstein L.** Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* 1988;48:246.
43. **Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT.** Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982;43:3232.
44. **Trichopoulos D, Petridou E.** Epidemiologic studies and cancer etiology in humans. *Med Exerc Nutr Health* 1994;3:206.
45. **Phillips RL.** Role of lifestyle and dietary habits in risk of cancer among Seventh Day Adventists. *Cancer Res* 1975;35:3515.
46. **Fonnebo V.** Mortality in Norwegian Seventh-Day Adventists 1962-1986. *J Clin Epidemiol* 1992;45:157.
47. **MacMahon B, Trichopoulos D.** *Epidemiology: principles and methods*, ed 2. Boston: Little, Brown, 1996.

48. **McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al.** Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897.
49. **Stamey MD, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1185.
50. **Oesterling J, Funks Z, Lee C, Scher H.** Prostate cancer. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1323.
51. **Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, et al.** Androgen regulation of programmed cell death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl* 1992;13:457.
52. **Nakada SY, di Sant'Agnese PA, Moynes RA, et al.** The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* 1993;53:1967.
53. **di Sant'Agnese PA, Cocksatt ATK.** Prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: review and future directions in basic research. *J Urol* 1994;152:1927.
54. **Bostwick DG.** Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Urology* 1989;34:16.
55. **Brawn PN.** The dedifferentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983;52:246.
56. **Mohler JL, Partin AW, Epstein JI, et al.** Prediction of prognosis in untreated stage A2 prostatic carcinoma. *Cancer* 1992;69:511.
57. **Doyle GM, Mohler JL.** Prediction of metastatic potential of aspirated cells from the Dunning R-3327 prostatic adenocarcinoma model. *J Urol* 1992;147:756.
58. **Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993 .
59. **Bigler SA, Brawer MK, Deering RE.** A quantitative morphometric analysis of the microcirculation in prostate carcinoma. *Hum Pathol* 1993.

60. **Siegel JA, Yu E, Brawer MB.** Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995;75:2545.
61. **Stamey TA, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1159.
62. **Tetu B, Ro J, Ayala A, et al.** Small cell carcinoma of the prostate. I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803.
63. **Ro JY, Tetu B, Ayala AG, et al.** Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977.
64. **Haddad JR, Reyes EC.** Carcinosarcoma of prostate with metastasis of both elements: case report. *J Urol* 1970;103:80.
65. **Brothman AR, Peehl DM, Patel AM, et al.** Frequency and pattern of karyotypic abnormalities in human prostate cancer. *Cancer Res* 1990;50:3795.
66. **Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993 .
67. **Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al.** High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8:439.
68. **Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al.** Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:652.
69. **Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al.** 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887.
70. **Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, Gentschein E, Chang L, Deng J, Stanczyk FZ.** Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16; 93(10): 783-9.
71. **Kote-Jarai Z, Singh R, Durocher F, Easton D, Edwards SM, Ardern-Jones A, Dearnaley DP, Houlston R, Kirby R, Eeles R.** Association between leptin receptor

gene polymorphisms and early-onset prostate cancer. *BJU Int.* 2003 Jul; 92(1): 109-12.

72. **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** Cancer statistics, 1995. *CA* 1995;45:8.
73. **Brawn PN.** The dedifferentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983;52:246.
74. **Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al.** Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1984;29:611.
75. **Ballentine Carter H, Piantadosi S, Isaacs JT.** Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742.
76. **Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al.** Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:652.
77. **Pienta KJ, Esper PS.** Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:793.
78. **Giovannucci E, Rim EB, Colditz GA, et al.** A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1571.
79. **Healy B.** From the National Institutes of Health: does vasectomy cause prostate cancer? *JAMA* 1993;269:2620.
80. **Stamey TA.** DNA ploidy status. *Urology* 1995;45:563.
81. **Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, et al.** Staging of prostate cancer: value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989;16:713.
82. **Mettlin C, Jones G, Averette H, et al.** Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA* 1993;43:42.
83. American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. American Urological Association 1992 Policy Statement Book 1992;4:20.

84. **Lee F, Torp-Pedersen S, McLeary.** Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. (Abstract) *Urol Clin North Am* 1989;16:663.
85. **McCarthy P, Pollack HM.** Imaging of patients with stage D prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18:35.
86. **Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al.** Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1008.
87. **Gutman EB, Sproul EE, Gutman AB.** Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. *Am J Cancer* 1936;28:485.
88. **Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al.** Localized prostate cancer. *Cancer* 1993;71:933.
89. **Rosenberg S.** Surgical Oncology. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: pp: 202 - 204.
90. **DeVita VT.** On the value of response criteria in therapeutic research. *Le Bulletin du Cancer, Colloque INSERM-John Libbey Series. Proceedings of the 2nd International Congress on Neo-Adjuvant. Chemotherapy* 1988;75:863.
91. **Holland JF.** Induction chemotherapy: an old term for an old concept. In: *Neoadjuvant chemotherapy. Colloque INSERM* 1986;137:45.
92. **DeVita VT.** The relationship between tumor mass and resistance to treatment of cancer. *Cancer* 1983;51:1209.
93. **Frei A III, Clark JR, Miller D.** The concept of neoadjuvant chemotherapy. In: *Salmon SE, ed. Adjuvant therapy of cancer*, ed 5. Orlando: Grune & Stratton, 1987:67.
94. **Muggia FM.** Primary chemotherapy: concepts and issues. In: *Primary chemotherapy in cancer medicine.* New York: Alan R. Liss, 1985:377.

95. **Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN.** Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513.
96. **Tonetti DA, Jordan VC.** Possible mechanisms in the emergence of tamoxifen-resistant breast cancer. *Anticancer Drugs* 1995;6:498.
97. **Hayes DF, Vanzyl JA, Hacking A, et al.** Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556.
98. **Alexieva-Figusch J, Blankenstein MA, Hop WC, et al.** Treatment of metastatic breast cancer patients with different dosages of megestrol acetate; dose relations, metabolic and endocrine effects. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:33.
99. **Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R.** Highlyselective inhibition of estrogen biosynthesis by cgs 20267, a new nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021.
100. **Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K.** Inhibition of aromatase in vitro and in vivo by aromatase inhibitors. *J Enzym Inhib* 1990;4:179.
101. **Lonning PE, Kvinnsland S.** Mechanisms of action of aminoglutethimide as endocrine therapy of breast cancer. *Drugs* 1988;35:685.
102. **Santen RJ, Worgul TJ, Lipton A, et al.** Aminoglutethimide as treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Ann Intern Med* 1982;96:94.
103. **Wouters W, De Coster R, Beerens D, et al.** Potency and selectivity of the aromatase inhibitor R 716713. A study in human ovarian, adipose, stromal, testicular and adrenal cells. *J Steroid Biochem* 1990;36:57.
104. **Harvey HA, Lipton A, Max DT, Pearlman HG, Diaz-Perches R, dela Garza J.** Medical castration produced by the GnRh analogue Leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1068.
105. **Plosker GL, Brogden RN.** Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994;48:930.
106. **Brogden RN, Faulds D.** Goserelin a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1995;6:324.
107. **Brogden RN, Chrisp P.** Flutamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991;1:104.
108. **Furr BJ.** Casodex: preclinical studies. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):2.

109. **Kennealey GT, Furr BJA.** Use of the nonsteroidal anti-androgen casodex in advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18:99.
110. **Chanson P, Timsit J, Harris AG.** Clinical pharmacokinetics of octreotide. Therapeutic applications in patients with pituitary tumours. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:375.
111. **Harris AG.** Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 1994;35:S1-4.
112. **Colburn WA.** Radioimmunoassay for fluoxymesterone (Halotestin\*\*R). *Steroids* 1975;25:43.
113. **Marselos M, Tomatis L.** Diethylstilboestrol. I. Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur J Cancer* 1992;28A:1182.
114. **Armitage JO, Antman KH, eds.** High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells, ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:802.
115. **Goldenberg GJ, Vanstone CL, Bihler I.** Transport of nitrogen mustard on the transport carrier for choline in L5178Y lymphoblasts. *Science* 1971;172:1148.
116. **Goldenberg GJ, Lee M, Lam H-Y, Begleiter A.** Evidence for carrier-mediated transport of melphalan by L5178Y lymphoblasts in vitro. *Cancer Res* 1977;37:755.
117. **Goldenberg GJ, Lam HYP, Begleiter A.** Active carrier-mediated transport of melphalan by two separate amino acid transport systems in LPC-1 plasmacytoma cells in vitro. *J Biol Chem* 1979;25:1057.
118. **Selby PJ, Millar JL, Phelps TA.** The combination of melphalan with prednisolone: antitumor effect and normal tissue toxicity in laboratory systems. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;6:169.
119. **Begleiter A, Goldenberg GJ.** Uptake and decomposition of chlorambucil by L5178Y lymphoblasts in vitro. *Biochem Pharmacol* 1983;32:535.
120. **Knopse WH, Loeb V Jr, Huguley CM Jr.** Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974;33:555.
121. **Arnold H, Bourseaux F, Brock N.** Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B518-ASTA) in experimental tumors of the rat. *Nature* 1958;181:931.

122. **Lane M.** Some effects of cyclophosphamide (Cytoxan) on normal mice and mice with L1210 leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1959;23:1347.
123. **Colvin M.** The comparative pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Semin Oncol* 1982;9:2.
124. **Costanzi JJ, Morgan LH, Hokanson J.** Ifosfamide in the treatment of extensive non-oat cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 1982;9:61.
125. **Hassan M, Ehrsson H, Smedmyr B.** Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of busulfan during high-dose therapy. *Bone Marrow Transpl* 1989;4:113.
126. **Vassal G, Deroussent A, Hartmann O.** Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res* 1990;50:6203.
127. **Louis J, Limarzi LR, Best W.** Treatment of chronic granulocytic leukemia with Myleran. *Arch Intern Med* 1956;97:299.
128. **DeVita VT, Carbone PP, Owens AB.** Clinical trials with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res* 1965;25:1876.
129. **Fewer D, Wilson CB, Boldrey EB.** The chemotherapy of brain tumors: clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* 1972;222:549.
130. **Salmon SE.** Nitrosoureas in multiple myeloma. *Cancer Treat Rep* 1976;60:789.
131. **Rosenblum ML, Reynolds AF, Smith KA.** Chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea (CCNU) in the treatment of malignant brain tumors. *J Neurosurg* 1973;39:306.
132. **Emanuel NM, Vermel EM, Ostrovskaya LA, Korman NP.** Experimental and clinical studies of the anti-tumor activity of 1-methyl-1-nitrosourea (NSC-23909). *Cancer Chemother Rep* 1974;58:135.
133. **Khayat D, Lokiec F, Bizzari J-P, et al.** Phase I clinical study of the new amino acid-linked nitrosourea, S10036, administered on a weekly schedule. *Cancer Res* 1987;47:6782.

134. **White FR.** Streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 1963;30:49.
135. **Schein PS, Cooney DA, McMenamin MG.** Streptozotocin diabetes: further studies on the mechanism of depression of nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in mouse pancreatic islets and liver. *Biochem Pharmacol* 1973;22:2625.
136. **Schein PS, O'Connell MJ, Blom J.** Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974;34:993.
137. **Crooke ST, Bradner WT.** Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rep* 1976;3:121
138. **Tomasz M, Chowdary D, Lipman R.** Reaction of DNA with chemically or enzymatically activated mitomycin C: isolation and structure of the major covalent adduct. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6702.
139. **Van Hazel GA, Scott M, Rubin J.** Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination. *Cancer Treat Rep* 1983;67:805.
140. **Shay H, Zarafonitis C, Smith N.** Treatment of leukemia with triethylene thiophosphoramidate (thio-TEPA): preliminary results in experimental and clinical leukemia. *Arch Intern Med* 1953;92:628.
141. **Phillips RM, Bibby MC, Double JA.** Experimental correlations of in vitro drug sensitivity with in vivo responses to thiotepa in a panel of murine colon tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:168.
142. **Driscoll JS, Dudeck L, Congleton G, Geran RI.** Potential CNS antitumor agents. VI. Aziridinybenzoquinones III. *J Pharm Sci* 1979;68:185.
143. **Egorin MJ, Fox BM, Spiegel JF, Gutierrez PL, Friedman RD, Bachur NR.** Cellular pharmacology in murine and human leukemic cell lines of diaziquone (NSC-182986). *Cancer Res* 1985;45:992.
144. **Schilsky RL, Kelley JA, Ihde DC, Howser DM, Cordes RS, Young RC.** Phase I trial and pharmacokinetics of aziridinybenzoquinone (NSC-182986) in humans. *Cancer Res* 1982;42:1582.
145. **Curt GA, Kelley JA, Kufra CV.** Phase II and pharmacokinetic study of aziridinybenzoquinone [2,5-diaziridiny-3,6-bis(carboethoxyamino)-1,4-benziquinone, diaziquone, NSC-182986] in high-grade gliomas. *Cancer Res* 1983;43:6102.

146. **Plowman J, Waud WR, Koutsoukos AD, Rubinstein LV, Moore TD, Grever MR.** Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: efficacy against human brain tumor xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res* 1994;54:3793.
147. **Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, et al.** Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47:5846.
148. **McKeage M, Dady P, Clear M, MacDonald A.** A clinical and pharmacological study of high-dose mitozolomide given in conjunction with autologous bone marrow rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;29:201.
149. **Costanzi JJ, Vaitkevicius UK, Quagliana JM.** Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975;35:342.
150. **Wilbur JR, Sutow WW, Sullivan MP, Gottlieb JA.** Chemotherapy of sarcomas. *Cancer* 1975;36:765.
151. **Ceci G, Bella M, Melissari M.** Fatal hepatic vascular toxicity of DTIC: is it really a rare event? *Cancer* 1988;61:1988.
152. **Moon RC, Mehta RG, Rao KVN.** Retinoids and cancer in experimental animals, In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids*. Orlando, FL: Academic Press, 1993:573.
153. **Warrell RP Jr.** Retinoids in cancer. In: Kimball ES, ed. *Immunopharmaceuticals*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995:101.
154. **Warrell RP Jr, de The H, Wang Z-Y, Degos L.** Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177.
155. **Muindi J, Frankel S, Huselton C, et al.** Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992;52:2138.
156. **Warrell RP Jr, Coonley CJ, Kempin SJ, et al.** Isotretinoin in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1983;1:629.

157. **Molin L, Thomsen K, Volden G, et al.** Oral retinoids in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides group. *Acta Derm Venereol* 1987;67:232.
158. **Moon RC, Mehta RG.** Chemoprevention of experimental carcinogenesis. *Prev Med* 1989;18:576.
159. **Costa A, Malone W, Perloff M, et al.** Tolerability of the synthetic retinoid fenretinide (HPR). *Eur J Clin Oncol* 1989;25:805.
160. **Buck J, Derguini F, Levi E, Nakanishi K, Hammerling U.** Intracellular signaling by 14-hydroxy-4, 14-retro-retinol. *Science* 1991;254:1654.
161. **Lee JS, Newman RA, Lippman SM, et al.** Phase I evaluation of all-trans retinoic acid in adults with solid tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:959.
162. **Koeffler HP, Hirji K, Itri L, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3): in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1399.
163. **Elstner E, Lee YY, Hashiya M, et al.** 1alpha, 25-dihydroxy-20-epi-vitamin D(3): an extraordinarily potent inhibitor of leukemic cell growth in vitro. *Blood* 1994;84:1960.
164. **Loehrer PJ, Einhorn LH.** Cisplatin, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1984;100:704.
165. **Harrap KR.** Initiatives with platinum- and quinazoline-based antitumor molecules. Fourteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55:2761.
166. **Harrap KR.** Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev* 1985;12:21.
167. **Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al.** Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748.
168. **Ribaud P, Kelsen DP, Alcock N, et al.** Preclinical and phase I studies of malonato platinum. *Recent Results Cancer Res* 1980;74:156.

169. **Kelsen DP, Scher H, Burchenal J.** Phase I and early phase II trials of 4'-carboxyphthalato(1,2-diamminocyclohexane)platinum II. In: Hacker MP, Douple EB, and Krakoff IH, eds. *Platinum co-ordination complexes in cancer chemotherapy*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984:310.
170. **Schilder RJ, LaCreta FP, Perez RP, et al.** Phase I pharmacokinetic study of ormaplatin (tetraplatin, NSC 363812) administered on a day 1 and day 8 schedule. *Cancer Res* 1994;54:709.
171. **Extra JM, Espic M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M.** Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:299.
172. **Tashiro R, Kawada Y, Sakuri Y, et al.** Antitumor activity of a new platinum complex, oxalato (trans-1,2-diamminocyclohexane) platinum (II): new experimental data. *Biomed Pharmacother* 1989;43:251.
173. **Mathe G, Kidani Y, Sekiguchi M, et al.** Oxalato-platinum or 1-OHP, a third-generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cis-platinum and carboplatinum. *Biomed Pharmacother* 1989;43:237.
174. **Kraker AJ, Moore CW.** Accumulation of cis-diamminedichloroplatinum (II) and platinum analogues by platinum-resistant murine leukaemia cells in vitro. *Cancer Res* 1988;48:9.
175. **Ogawa M, Ariyoshi Y.** New anticancer drugs under clinical trials in Japan. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:277.
176. **Kato T, Yakushiji M, Nishimura H, et al.** A phase II study of DWA 2114R, a new platinum complex in gynecologic cancers. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1992;27:1855.
177. **O'Dwyer PJ, Hudes GR, Walczak J, et al.** Phase I and pharmacokinetic study of the novel platinum analogue CI-973 on a 5-daily dose schedule. *Cancer Res* 1992;52:6746.
178. **VanBeusichem M, Farrell N.** Activation of the trans geometry in platinum antitumor complexes: synthesis, characterisation, and biological activity of complexes with the planar ligands pyridine, N-methylimidazole, thiazole, and quinoline: crystal and molecular structure of [trans]-dichlorobis (thiazole) platinum (II). *Inorg Chem* 1992;31:634.
179. **Farrell N.** DNA binding of dinuclear platinum complexes. In: Hurley LH, Chaires JB, eds. *Advances in DNA sequence specific agents*, vol 2.

180. **Howe-Grant ME, Lippard SJ.** In: Sigel H, ed. Metal ions in biological systems, vol 11. New York: Marcel Dekker, 1980:63.
181. **Pinto AL, Lippard SJ.** Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) to DNA. *Biochim Biophys Acta* 1985;780:167.
182. **Harder HC, Rosenberg B.** Inhibitory effects of antitumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* 1970;6:207.
183. **Fraval HNA, Rawlings CJ, Roberts JJ.** Increased sensitivity of UV-repair deficient human cells to DNA bound platinum products which unlike thymine dimers are not recognized by an endonuclease extracted from *Micrococcus luteus*. *Mutation Res* 1978;51:121.
184. **Poll EHA, Abrahams PJ, Arwert F, Eriksson AW.** Host cell reactivation of cis-diamminedichloroplatinum (II)-treated SV40 DNA in normal human, Fanconi anaemia and xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Mutation Res* 1984;132:181.
185. **Montgomery JA, Hewson K.** Nucleosides of 2-fluoroadenine. *J Med Chem* 1969;12:498.
186. **Plunkett W, Gandhi V.** Cellular metabolism of nucleoside analogs in CLL: implications for drug development. In: Cheson BD, ed. Chronic lymphocytic leukemia: scientific advances and clinical developments. New York: Marcel Dekker, 1993:197.
187. **Malspeis L, Grever MR, Staubus AE, Young D.** Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Semin Oncol* 1990;17(Suppl 8):18.
188. **Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, et al.** Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9-beta-D-arabinosyl fluoroadenine. *Blood* 1993;81:143.
189. **Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Beutler E, Terai C, Carson DA.** 2-Chlorodeoxyadenosine chemotherapy triggers programmed cell death in normal and malignant lymphocytes. In: Harkness RA, ed. Purine and pyrimidine metabolism in man, vol 7, Part A. New York: Plenum Press, 1991:15.

190. **Carson DA, Wasson DB, Esparza LM, Carrera CJ, Kipps TJ, Cottam HB.** Oral antilymphocyte activity and induction of apoptosis by 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2970.
191. **Cheson BD, Levine AM, Mildvan D, et al.** Suramin therapy in AIDS and related disorders. Report of the US Suramin Working Group. *JAMA* 1987;258:1347.
192. **Stein CA, LaRocca RV, Thomas R, McAtee N, Myers CE.** Suramin: an anticancer drug with a unique mechanism of action. *J Clin Oncol* 1989;7:499.
193. **Collins JM, Klecker RW Jr, Yarchoan R, et al.** Clinical pharmacokinetics of suramin in patients with HTLV-III/LAV infection. *J Clin Pharmacol* 1986;26:22.
194. **Malspeis L, Weinrib AB, Staubus AE, Grever MR, Balcerzak SP, Neidhart JA.** Clinical pharmacokinetics of 2'-deoxycoformycin. *Cancer Treat Symp* 1984;2:7.
195. **Neidhart JA, Young DC, Derocher D, Metz EN.** Phase I trial of homoharringtonine. *Cancer Treat Rep* 1983;67:801.
196. **Powell RG, Weisleder D, Smith CR.** Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*: structure and activity. *J Pharm Sci* 1972;61:1227.
197. **Baaske DM, Heinsteins P.** Cytotoxicity and cell cycle specificity of homoharringtonine. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:298.
198. **Savaraj N, Lu K, Dimery I, et al.** Clinical pharmacology of homoharringtonine. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1403.
199. **Barlogie B, Drewinko B, Schumann J, et al.** Pulse cytophotometric analysis of cell cycle perturbation with bleomycin in vitro. *Cancer Res* 1976;36:1182.
200. **Yoshioka O, Amano N, Takahashi K, Matsuda A, Umezawa H.** Intracellular fate and activity of bleomycin. In: Carter SK, Crooke ST, eds. *Bleomycin: current status and new developments*. New York: Academic Press, 1978:35.

201. **Kidd JG.** Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med* 1953;98:565.
202. **Haskell CM, Canellos GP.** L-Asparaginase resistance in human leukemia -- asparagine synthetase. *Biochem Pharmacol* 1969;18:2578.
203. **Ho DH, Brown NS, Yen A, et al.** Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase. *Drug Metab Dispos* 1986;14:349.
204. **Kurtzberg J, Asselin B, Poplack D, et al.** Antibodies to asparaginase alter pharmacokinetics and decrease enzyme activity in patients on asparaginase therapy. (Abstract 1807) *Proc AACR* 1993;34:304.
205. **Koerholz D, Brueck M, Nuernberger W, Juergens H, Goebel U, Wahn V.** Chemical and immunological characteristics of four different L-asparaginase preparations. *Eur J Haematol* 1989;42:417.
206. **Potmesil M.** Camptothecins: From bench research to hospital wards. *Cancer Res* 1994;54:1431.
207. **Wall ME, Wani MC.** Camptothecin and taxol: discovery to clinic. Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55:753.
208. **McCabe FL, Johnson RL.** Comparative activity of oral and parenteral topotecan in murine tumor models: efficacy of oral topotecan. *Cancer Invest* 1994;12:308.
209. **Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD, et al.** Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:393.
210. **Houghton PJ, Chesire PJ, Myers L, Stewart CF, Synold TW, Houghton JA.** Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:229.
211. **Creemers GJ, Schellens JH, Beijnen JH, et al.** Bioavailability of oral topotecan: a new topoisomerase I inhibitor. (Meeting abstract) *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994;13:A324.

212. **Kuhn JJ, Rizzo J, Eckardt J, et al.** Phase I bioavailability study of oral topotecan. *Proc ASCO* 1995;14:474.
213. **Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ.** Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723.
214. **Gupta E, Safa AR, Wang X, Ratain MJ.** Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporine A. *Cancer Res* 1996;56:1309.
215. **Corbett AH, Osheroff N.** When good enzymes go bad: conversion of topoisomerase II to a cellular toxin by antineoplastic drugs. *Chem Res Toxicol* 1993;6:585.
216. **Wolff SN, Grosh WW, Prater K.** In vitro pharmacodynamic evaluation of VP-16-213 and implications for chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:246.
217. **Rodman JH, Abromowitch M, Sinkule JA, Hayes FA, Rivera GK, Evans WE.** Clinical pharmacodynamics of continuous infusion teniposide: systemic exposure as a determinant of response in a phase I trial. *J Clin Oncol* 1987;5:1007.
218. **Fields SZ, Igwemezie LN, Kaul S, Schacter LP, Schilder RJ, Litam PP.** Phase I study of etoposide phosphate (Etopophos) as a 30-minute infusion on days 1, 3, and 5. *Clin Cancer Res* 1995;1:105.
219. **Thompson DS, Greco FA, Miller AA, et al.** A phase I study of etoposide phosphate administered as a daily 30-minute infusion for 5 days. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:499.
220. **Budman DR, Igwemezie LN, Kaul S, et al.** Phase I evaluation of a water-soluble etoposide prodrug, etoposide phosphate, given as a 5-minute infusion on days 1, 3, and 5 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:1902.
221. **Robert J, Gianni L.** Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv* 1993;17:219.
222. **Robert J.** Clinical pharmacokinetics of epirubicin. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:428.

223. **Launchbury AP, Habboubi N.** Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19:197.
224. **Cersosimo RJ.** Idarubicin: an anthracycline antineoplastic agent. *Am J Hosp Pharm* 1992;11:152.
225. **Graham MA, Newell DR, Butler J, Hoey B, Patterson LH.** The effect of the anthrapyrazole antitumour agent CI941 on rat liver microsome and cytochrome P-450 reductase mediated free radical processes. *Biochem Pharmacol* 1987;36:3345.
226. **Fisher GR, Patterson LH.** Lack of involvement of reactive oxygen in the cytotoxicity of mitoxantrone, CI941 and ametantrone in MCF-7 cells: comparison with doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:451.
227. **Leteurtre F, Kohlhagen G, Paull KD, Pommier Y.** Topoisomerase II inhibition and cytotoxicity of the anthrapyrazoles DuP 937 and DuP 941 (Isoxantrone) in the National Cancer Institute preclinical antitumor drug discovery screen. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1239.
228. **Anton DL, Friedman PA.** Actinomycin. *Cancer Growth Prog* 1989;10:131.
229. **Tattersall NHM, Sodergren JE, Segupta SK.** Pharmacokinetics of actinomycin D in patients with malignant melanoma. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:701.
230. **Johnson IS.** Historical background of Vinca alkaloid research and areas of future interest. *Cancer Chemother Rep* 1968;52:455.
231. **Dustin P.** *Microtubules*, ed 2. New York: Springer-Verlag, 1984.
232. **Hyams JF, Lloyd CW.** *Microtubules*. New York: Wiley-Liss, 1993.
233. **Bender RA, Castle MC, Margileth DA, Oliverio VT.** The pharmacokinetics of [<sup>3</sup>H]-vincristine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:430.
234. **Castle MC, Margileth DA, Oliverio VT.** Distribution and excretion of [<sup>3</sup>H] vincristine in the rat and the dog. *Cancer Res* 1976;36:3684.

235. **Owllen RJ, Root MA, Hains FO.** Pharmacokinetics of vindesine and vincristine in humans. *Cancer Res* 1977;37:2603.
236. **Nelson RL, Dyke RW, Root MA.** Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine, and vinblastine in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 1980;7(Suppl):17.
237. **Nelson RL.** The comparative clinical pharmacology and pharmacokinetics of vindesine, vincristine, and vinblastine in human patients with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1982;10:115.
238. **Cabral FR, Barlow SB.** Resistance to the antimetabolic agents as genetic probes of microtubule structure and function. *Pharmacol Ther* 1991;52:159.
239. **Bore P, Rahmani R, van Cantfort J, Focan C, Cano JP.** Pharmacokinetics of a new anticancer drug navelbine, in patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;23:247.
240. **Rowinsky EK, Noe DA, Lucas VS, et al.** A phase I, pharmacokinetic and absolute bioavailability study of oral vinorelbine (Navelbine) in solid tumor patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1754.
241. **Leveque D, Quoiz E, Dumont P, et al.** Pulmonary distribution of vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;33:176.
242. **Rahmani R, Gueritte F, Martin M, et al.** Comparative pharmacokinetics of antitumor vinca alkaloids: intravenous bolus injections of Navelbine and related alkaloids to cancer patients and rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;16:223.
243. **Favre R, Delgado J, Besenval M, et al.** Phase I trial of escalating doses of orally administered Navelbine (NVB). II. Clinical results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:246.
244. **Owllen RJ, Hartke CA, Hains FO.** Pharmacokinetics and metabolism of vinblastine in humans. *Cancer Res* 1977;37:2597.
245. **Owllen RJ, Hartke CA.** The pharmacokinetics of 4-acetyl tritium vinblastine in two patients. *Cancer Res* 1975;35:975.

246. **Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L.** Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:9552.
247. **Schiff PB, Fant J, Horwitz SB.** Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;22:665.
248. **Schiff PB, Horwitz SB.** Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1561.
249. **Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB.** Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982;94:688.
250. **Manfredi JJ, Horwitz SB.** Taxol: an antimitotic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 1984;25:83.
251. **Verweij J, Clavel M, Chevalier B.** Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994;5:495.
252. **Cortes JE, Pazdur R.** Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995;13:2643.
253. **Hartley-Asp B.** Estramustine-induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines, DU 145 and PC-3. *Prostate* 1984;5:93.
254. **Tew KD, Hartley-Asp B.** Cytotoxic properties of estramustine unrelated to alkylating and steroid constituents. *Urology* 1984;23:28.
255. **Takahashi M, Iwasaki S, Kobayashi H, and Okuda S.** Studies on macrocyclic lacone antibiotics. XI. Antimitotic and antitubulin activity of new antitumor antibiotics, rhizoxin and its homologues. *J Antibiotics* 1987;40:66.
256. **Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA.** Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787.
257. **Allegra CJ. Antifolates.** In: **Chabner BA, Longo DL, eds.** *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* Philadelphia:Lippincott-Raven, 1996:109.

258. **Chu E, Drake JC, Boarman D, et al.** Mechanism of thymidylate synthase inhibition by methotrexate in human neoplastic cell lines and normal human myeloid progenitor cells. *J Biol Chem* 1990;256:8470.
259. **Borchers AH, Kennedy DA, Straw JA.** Inhibition of DNA excision repair by methotrexate in Chinese hamster ovary cells following exposure to ultra-violet irradiation or ethylmethanesulfonate. *Cancer Res* 1990;50:1786.
260. **Haber DA, Schimke RT.** Unstable amplification of an altered dihydrofolate reductase gene associated with double-minute chromosomes. *Cell* 1981;26:355.
261. **Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, et al.** Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia: identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 1986;314:471.
262. **Arkin H, Ohnuma T, Kamen BA, et al.** Multidrug resistance in a human leukemic cell line selected for resistance to trimetrexate. *Cancer Res* 1989;48:6986.
263. **Marshall JL, DeLap RJ.** Clinical pharmacokinetics and pharmacology of trimetrexate. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:190.
264. **Takimoto CH, Allegra CJ.** New antifolates in clinical development. *Oncology* 1995;9:649.
265. **Jackman AL, Taylor GA, Gibson W, et al.** ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1991;51:5579.
266. **Clarke SJ, Ward J, de Boer M, et al.** Phase I study of the new thymidylate synthase inhibitor Tomudex (ZD1694). *Ann Oncol* 1994;5:241.
267. **Grant SC, Kris MG.** New antineoplastic agents in lung cancer. *Cancer Treat Res* 1995;72:323.
268. **Heidelberger C, Chandhari NK, Dannenberg P, et al.** Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957;179:663.
269. **Grem JL. 5-Fluoropyrimidines.** In: **Chabner BA, Longo DL, eds** *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, ed 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:149.

270. **Sapti DV, McHenry CS, Raines RT, Ivanetich KM.** Kinetics and thermodynamics of the interaction of 5-fluoro-2'-deoxyuridylate and thymidylate synthase. *Biochemistry* 1987;26:8606.
271. **Ohno Y, Spriggs D, Matsukage A, Ohno T, Kufe D.** Effects of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine incorporation on elongation of specific DNA sequences by DNA polymerase beta. *Cancer Res* 1988;48:1494.
272. **Mikita T, Beardsley GP.** Functional consequences of the arabinosylcytosine structural lesion in DNA. *Biochemistry* 1988;27:4698.
273. **Ross DD, Cuddy DP, Cohen N, Hensley DR.** Mechanistic implications of alterations in HL-60 cell nascent DNA after exposure to 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:61.
274. **Ho DHW, Frei E III.** Clinical pharmacology of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:944.
275. **Hitchings GH, Elion GB.** The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann NY Acad Sci* 1954;60:195.
276. **Elion GB.** Biochemistry and pharmacology of purine analogs. *Fed Proc* 1967;26:896.
277. **Hande KR, Garrow GC.** Purine antimetabolites. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:235.
278. **Tarnowski GS, Stock CC.** Chemotherapy studies on the RC and S790 mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* 1958;18:1.
279. **Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, et al.** Busulfan versus hydroxyurea in long term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1982;50:1683.
280. **Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al.** Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990;50:4417.
281. **Glover AB, Leyland-Jones B.** Biochemistry of azacitidine: a review. *Cancer Treat Rep* 1987;71:959.

282. **Gabbara S, Bhagwat AS.** The mechanism of inhibition of DNA (cytosine-5)-methyltransferases by 5-azacytosine is likely to involve methyl transfer to the inhibitor. *Biochem J* 1995;307:87.
283. **Johns HE, Cunningham JR.** The physics of radiology. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1977.
284. **De Vita, V. Hellman, S. Rosenberg, S.** Cancer. Principios y Práctica de Oncología. Editorial Médica Panamericana. 5ta edición. España. 1997. pp 307 – 320
285. **DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.** Biologic therapy of cancer. Philadelphia: JB Lippincott. 1995:1.
286. **De Vita, V. Hellman, S. Rosenberg, S.** Cancer. Principios y Práctica de Oncología. Editorial Médica Panamericana. 5ta edición. España. 1997. pp 250 – 265
287. **Young HH.** The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostate- seminal vesiculectomy): history, literature, and statistics of Young's operation. *J Urol* 1945;53:188.
288. **Belt E, Ebert C, Surber A, Jr.** A new anatomic approach in perineal prostatectomy. *J Urol* 1939;41:482.
289. **Walsh PC.** Radical prostatectomy: a procedure in evolution. *Semin Oncol* 1994;21:662.
290. **Walsh PC.** Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's textbook of urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:2865.
291. **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492.
292. **Stamey MD, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1185.
293. **Hinman F Jr.** In: *Atlas of urologic surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:356.

294. **Walsh PC.** Radical prostatectomy: a procedure in evolution. *Semin Oncol* 1994;21:662.
295. **Fowler F Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, et al.** Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the national Medicare experience: 1988-1990 (updated June, 1993). *Urology* 1993;42:622.
296. **Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al.** An assessment of radical prostatectomy: time trends, geographic variation, and outcomes. *JAMA* 1993;269:2633.
297. **Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA.** Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate: a report of 15 years experience. *Radiology* 1973;106:407.
298. **Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al.** Localized carcinoma of the prostate (stage T1b, T2, and T3): review of management with radiation therapy. *Cancer* 1993;72:156.
299. **Hanks GE, Asbell S, Kroll KM, et al.** Outcome for lymph node dissection negative T1-b, T2(a-2b) prostate cancer treated with external beam therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1099.
300. **Hanks GE.** External beam radiation therapy for prostate cancer: still the gold standard. *Oncology* 1992;6:79.
301. **Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, et al.** Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994;152:1775.
302. **Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al.** Localized carcinoma of the prostate (stage T1b, T2, and T3): review of management with radiation therapy. *Cancer* 1993;72:156.
303. **Kuban DA, EL-Mahdi AM.** Local control after radiation for prostatic carcinoma: significance and assessment. *Semin Rad Oncol* 1993;3:221.
304. **Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, et al.** The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;1:142.

305. **Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, et al.** Conformal static field radiation therapy of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:485.
306. **Kuban DA, EL-Mahdi AM, Schellhammer PF.** I-125 interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned in 10 years? *Cancer* 1989;69:2515.
307. **Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al.** The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with <sup>125</sup>I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:537.
308. **Blasko JC, Ragde H, Grimm PD.** Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol* 1991;(Suppl 137):113.
309. **Anderson LL.** Plan optimization and dose evaluation in brachytherapy. *Semin Rad Oncol* 1993;3:290.
310. **Wallner K, Roy J, Harrison L.** Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465.
311. **Wallner K, Roy J, Harrison L.** Tumor control and morbidity following transperineal I-125 implantation for stage T1-T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449.
312. **Zippe CD.** Cryosurgical ablation for prostate cancer: a current review. *Semin Urol* 1995;13:148.
313. **Miller RJ, Cohen JK, Merlotti LA.** Percutaneous transperineal cryosurgical ablation of the prostate for the primary treatment of clinical stage C adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;44:170.
314. **Bahn DK, Lee F, Solomon MH, et al.** Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. *Radiology* 1995;194:551.
315. **Isaacs JT.** The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* 1984;5:1.

316. **McConnell JD.** Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1991;18:1.
317. **Waxman J, Man A, Hendry WF, et al.** Important of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* 1985;291:1387.
318. **Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore WF, Jr.** Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54:744.
319. **McLeod DG, Kolvenbag GJCM.** Defining the role of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Urology* 1996;47:85.
320. **Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, et al.** Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995;46:849.
321. **Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, et al.** Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1970;26:249.
322. **Cox RL, Crawford ED.** Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1991.
323. **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492.
324. **Benedict WF, Xu HJ, Takahashi R.** The retinoblastoma gene: its role in human malignancies. *Cancer Invest* 1990;8:535.
325. **Sheridan VR, Tew KD.** Mechanism based chemotherapy for prostate cancer. In: Isaacs JT, ed. *Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor Press 1991:239.
326. **Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al.** Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial endpoint in hormone-refractory prostatic cancer. *J Urol* 1992;147:931.

327. **Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al.** Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1754.
328. **Amato RJ, Ellerhorst J, Bui C, et al.** Estramustine and vinblastine for patients with progressive androgen-independent adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 1995;1:168.
329. **Hudes GR, Nathan FE, Khater C, et al.** Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1995;(Suppl 12):41.
330. **Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al.** Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12:2005.
331. **Imamura S, Hirayama T, Arai T, Takao K, Misaki H.** An Enzymatic method using 1,2. Diglyceride for pancreatic lipase test in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 1126.
332. **Lorentz K.** Routine  $\alpha$ -amylase assay using protected 4-nitrophenyl-1,4- $\alpha$ -D-maltoheptaoside and a novel  $\alpha$ -glucosidase. *Clin Chem* 2000;46:644-649.
333. **Pelleymounter, M.A., et. al.** Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science*. 269:540-543, 1995.
334. **Maffei, M., et. al.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med*. Vol. 1, 11:1155-1611, 1995.
335. **Ma, Zhongmin, et al.** Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clinical Chemistry*. 42:942-946, June, 1996.
336. **Wang, MC, et. al.** Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17:159 – 36.
337. **Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U, Donini A, Inderbitzin D, Hui TT, Lefor A, Avital I, Navarra G.** Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 365-369
338. **Strowski MZ, Kohler M, Chen HY, Trumbauer ME, Li Z, Szalkowski D, Gopal-Truter S, Fisher JK, Schaeffer JM, Blake AD, Zhang BB, Wilkinson HA.**

Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2003 Jan;17(1):93-106.

## 5. Metodología.

Para la hospitalización de los pacientes, primero fueron corroborados los criterios de inclusión previamente establecidos entre los que se encuentran:

- a) Pacientes masculinos entre 50 – 70 años de edad, ya que este es el rango en el cual se encuentra la mayor incidencia del cáncer de próstata<sup>1</sup>.
- b) Índice de masa corporal (IMC) menor a 30 que es la relación entre el peso y la estatura del individuo debido a que la Leptina es secretada y biosintetizada en función a la masa corporal del individuo<sup>11</sup> por lo que pacientes con obesidad deben quedar descartados.
- c) Pacientes con diagnóstico clínico, bioquímico e histopatológico de adenocarcinoma avanzado de la próstata, Estadio D2 por medio de un Gammagrama óseo positivo de metástasis a distancia, que junto con otras pruebas de laboratorio conforman el diagnóstico de la enfermedad.
- d) Pacientes que hallan firmado la carta de aceptación para realizar el estudio (ver Capítulo 13. anexos hoja 102), ya que no se puede realizar ningún tipo de estudio sin el consentimiento del paciente.

Una vez que se han reunido los requisitos, los pacientes fueron hospitalizados en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza un día antes del estudio. Se le indicó al paciente mantener ayuno previo de 8 horas, ya que se deben evitar interferencias en la cuantificación sérica.

Al siguiente día, a las 8:00 horas, se les proporcionó a los pacientes la carta de “consentimiento informado”, en donde se les explicaba todos sus derechos en cuanto al estudio. (Se redacta y proporciona éste documento a los pacientes para que lo firmen evitando así posibles problemas legales). 15 minutos antes de la punción, se preparaba un suero con 500 ml de solución salina fisiológica 0.9% (SSF) que se conectaba a un equipo de venoclisis eliminando todo el aire que contenía, desechando aproximadamente 10 ml de la SSF.

Con el consentimiento de los pacientes cada uno de ellos fueron canalizados con un miniset del número 19 y se conectaba al equipo de venoclisis previamente preparado puncionando una vena del pliegue antecubital anterior para mantenerla así permeable (se utilizaba un calibre grueso debido a que se debe evitar obstrucciones por pequeños trombos que se puedan formar para así evitar puncionar de nuevo al paciente).

A las 8:00 AM se iniciaba el estudio con toma de muestras basales A y B estas se toman directamente del miniset. Después, éste se conecta al equipo de venoclisis limpiando la sangre del exterior con una gasa estéril de 10 X 10 cm. Una vez conectado, se deja fluir a

chorro SSF para lavar el catéter y luego se regulaba el paso de la SSF manteniendo así permeable la vena. A los 30 minutos, se hacía la tercera toma de muestra e haciendo lo siguiente: se lavaba el catéter de la manera ya mencionada, se cortaba el flujo de la SSF totalmente, se desconectaba el catéter del equipo de venoclisis y se desechaban las 10 primeras gotas que provenían del catéter; esto se hacía para eliminar interferencias tales como la posible dilución de la muestra. Se tomaba el volumen de muestra ya mencionado y se repetía el procedimiento del lavado del catéter previamente descrito. Esto se realizaba en todas las tomas de muestra por espacio de 3 horas. (la toma de muestras se hace en tubos libres de anticoagulantes para la obtención de suero.) El volumen de dichas muestras era de 8 ml aproximadamente.

El metriset que contenía el fármaco a utilizar se preparaba 1 hora antes de la administración. Se tomaban del frasco original de Sandostatin (Octreotide 1mg / 5 ml) 0.5 ml con jeringa de insulina para tomar el volumen lo más exacto posible. Previo a esto, se conectaba el metriset a un envase que contenía 250 ml de SSF a través de la bayoneta del mismo. Se vertían aproximadamente 50 ml de SSF al metriset y se introducía el contenido de la jeringa de insulina a través del obturador superior. Se homogenizaba la mezcla y después se llenaba ajustando a 100 ml con SSF. El metriset se conecta en posición Y al equipo de venoclisis por el cual pasa la SSF que mantiene permeable la vena puncionada.

A los primeros 180 minutos, es decir, después de la última toma de muestra, se empezaba a infundir la solución del fármaco por evaluar a un flujo de 35 – 40 microgotas por minuto a manera de que pasaran 0.56 microgramos por minuto<sup>337</sup> y la solución se agotara aproximadamente a los 180 minutos. Se tomaban muestras también a intervalos de 30 minutos, con la única diferencia de que al lavar el catéter, se cortaba por completo el flujo del Octreotide diluido, se lavaba con la SSF de la misma manera que el procedimiento pasado y después de terminar de lavar, se abría el flujo del análogo nuevamente. (La experiencia sugiere el uso de un cronometro para modular el flujo del microgotero) Al concluir la última toma de muestra (a los 180 minutos) se retiraba el catéter en forma similar a la toma de muestra de sangre venosa y el paciente se podía retirar a sus labores normales.

Después de 6 horas de toma de muestras, procedía la centrifugación que se realizaba a 3500 rpm durante 7 minutos en el mobiliario del laboratorio central de urgencias. Se obtenía el suero con pipetas Pasteur depositando 3 alícuotas de cada tubo en tres diferentes tubos de borosilicato de 7 X 75 mm y luego se tapaban para rotulación y

congelación a  $-20^{\circ}$  C hasta que se recolectaran la totalidad de las muestras para un trabajo más ordenado y efectivo.

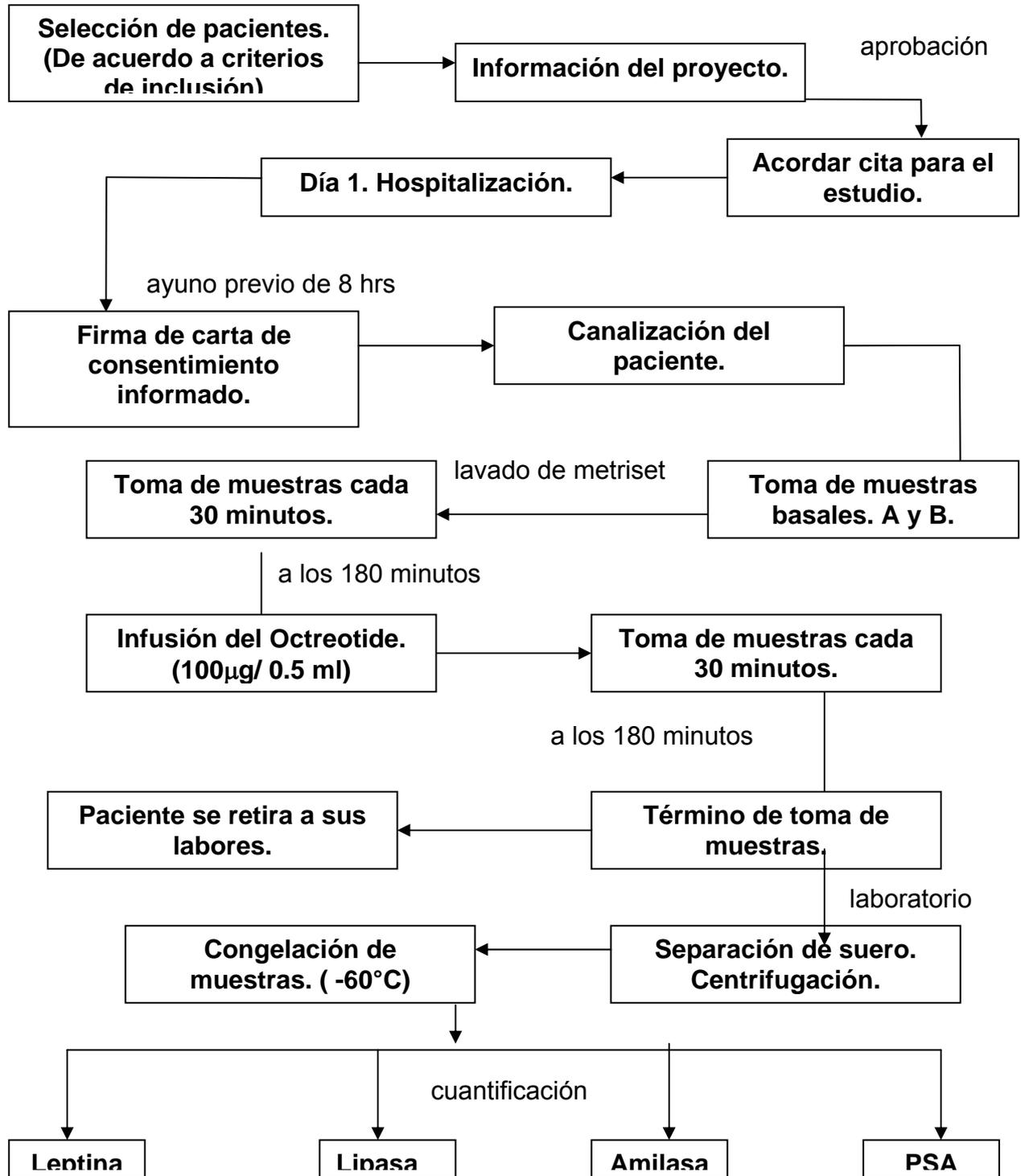
Todo este procedimiento se siguió a lo largo de 12 días en diferentes fechas ya que no es muy común que los pacientes quieran participar en éste tipo de dinámicas y que reúnan los criterios de inclusión ya descritos.

Para la cuantificación de las sustancias de interés, la Leptina se midió de forma consecutiva y por duplicado, por medio de los estuches comerciales de TyterZyme®. Esta determinación se hizo por medio de radioinmunoanálisis preparando previamente una curva estándar ( 12500, 6250, 3125, 1563, 781,391, 195 pg / ml) y preparando la muestra usando 100µL de la misma además de los reactivos correspondientes proporcionados en el estuche.

La amilasa y lipasa pancreática se midieron por medio de analizadores de química clínica. Cabe destacar que ésta forma de determinación ya se encuentra automatizada.

La única cuantificación en la que no se tuvo experiencia fue el Antígeno Prostático Específico (PSA) ya que se enviaron al Departamento de Medicina Nuclear para su proceso. Se utilizó análisis inmunoradiométrico (IRMA) y todos los resultados fueron reportados todos el mismo día. Por último cabe destacar que el PSA, solo se midió en los tubos que correspondían a las muestras basales, a los 180 minutos y a los 360 minutos, es decir, al final de la dinámica. (obsérvese hoja de recolección de datos. Capítulo 13. Anexos pagina 103)

### 5.1. Diagrama de flujo.



## 6. Fundamentos de las técnicas utilizadas.

### 6.1. Lipasa.

La lipasa cataliza la hidrólisis de diglicérido obteniéndose monoglicérido y ácido graso. La concentración catalítica se determina, empleando las reacciones acopladas de la monoglicérido lipasa (MGL), glicerol quinasa, glicerol fosfato oxidasa (GPO) y peroxidasa, a partir de la velocidad de formación de una quinonaimina, medida a 550 nm<sup>331</sup>.

### 6.2. Amilasa.

La  $\alpha$ -amilasa cataliza la hidrólisis del 4-nitrofenil-maltoheptaósido-etilideno a oligosacáridos, que son sustratos para la  $\alpha$ -glucosidasa, capaz de liberar 4-nitrofenol. La concentración catalítica se determina a partir de la velocidad de formación del 4-nitrofenol, medido a 405 nm<sup>332</sup>

### 6.3. Leptina

En el radioinmunoanálisis (RIA), una sustancia de concentración conocida llamada trazador, la cual se encuentra marcada con algún isótopo radiactivo y es análoga a la molécula por determinar, se incuba con una sustancia de concentración conocida llamada receptora, así, la concentración de los sitios de unión es limitada. Cuando se agrega la sustancia en cuestión al sistema existe una competencia entre las moléculas trazadoras y las mismas por determinar.

Así, la concentración de trazador unida a receptor disminuye a medida que la concentración de la sustancia a determinar se eleva.

La determinación se realiza después de la separación de la fase que contiene la unión específica de la que contiene moléculas libres cuantificándose la en la fracción que se requiera realizando previamente una curva estándar y cuantificando en un contador gamma.

En el caso de esta determinación, se utilizan trazadores marcados con  $I^{125}$  porque emite puramente radiación gamma y se encuentra en la naturaleza casi al 100% de pureza; además, emite radiaciones beta en grandes cantidades lo que destruye el material biológico remanente.

Se utilizan las técnicas de polietilen glicol ( PEG ) para las precipitación de gamma-globulinas y la separación por el método del doble anticuerpo por su gran especificidad debido a que se lleva a cabo una reacción de tipo inmunológica, la casi nula disociación de los agentes, la nula afectación del tiempo, temperatura y las proteínas provenientes de

la muestra. Además, se agrega un segundo anticuerpo haciendo que el complejo insoluble, precipitando<sup>333-335</sup>.

#### **6.4. Antígeno Prostático Específico. ( PSA )**

Para cuantificar esta molécula se utiliza el radioinmunoanálisis, en el que una pequeña cantidad de antígeno marcada radioactivamente, es desplazada de su unión específica por otra similar no marcada que va a competir con la sustancia marcada radioactivamente.

Al sistema de fijación elegido se le agrega una cantidad  $x$  de antígeno marcado, posteriormente se le agrega una cantidad  $x$  de antígeno sin marcar o sea el suero problema, así se establece la competencia por los sitios de unión del anticuerpo, sigue la incubación a 37 grados Celsius, procediendo a los lavados mediante los cuales se realiza la separación del antígeno unido y del libre, de la cantidad de antígeno marcado fijado a diferentes concentraciones se hace una curva que permite encontrar cualquier concentración de antígeno no marcado que sea desconocido<sup>336</sup>

## 7. Resultados

Los resultados derivados de la experimentación fueron los siguientes. Con respecto a la Leptina, que fue evaluada por la técnica de radioinmunoanálisis ( RIA ), podemos observar una tendencia a la baja generalizada. Esto se puede observar a nivel individual o en los resultados promedios de los mismos valores en la tabla No. 1 o en la gráfica de los valores correspondientes.

De acuerdo con la metodología utilizada para este experimento, a los 180 minutos, se empezó a administrar el análogo en cuestión, observándose también la misma tendencia a la baja hasta el final del estudio.

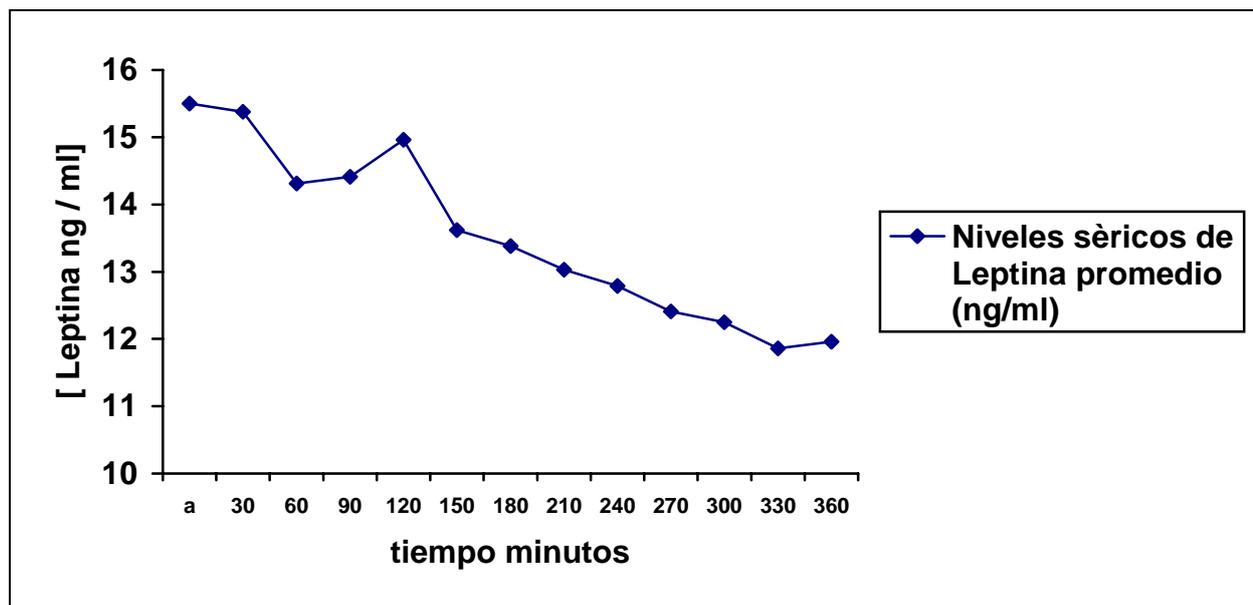
**Tabla No. 7.1. Concentración de Leptina (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.**

Tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Muestra basal A	23.3	8.9	18.9	5.3	10.4	7.3
30	24.3	9.4	18.2	5.4	8.9	7.3
60	24.5	8.7	15.6	4.9	8.9	5.7
90	22.6	7.7	17	4.9	8.5	6.4
120	23.6	8	17	4.5	10	5.8
150	20.4	8.3	18.7	4.6	9.7	6
180	20.9	7.4	19.4	4	9.5	4.8
210	21.6	7.5	17.2	4.5	8.9	6.1
240	19.3	8	17	4.2	9	5.7
270	20.2	7.2	18.2	4.3	9.1	4.9
300	19.6	7.5	18.1	4.1	7.8	4.8
330	21.2	6.2	16.2	4.3	8	5.1
360	19.2	7.1	16.5	4.6	8.3	4.4

**Tabla No. 7.1. Concentración de Leptina (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide. Continuación.**

Tiempo (minutos)	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Paciente 10	Promedio de Leptina
Muestra basal A	25.5	21.7	15	18.7	15.5
30	27.3	24.9	9.3	18.8	15.38
60	29.2	17	8.9	19.7	14.31
90	27.4	20.7	8.1	20.8	14.41
120	34.7	18.4	8	19.6	14.96
150	24.4	19.1	8.3	16.7	13.62
180	24.4	18.7	6.8	17.9	13.38
210	24	17.7	7.4	15.4	13.03
240	22.7	20.5	7.1	14.4	12.79
270	22.6	17.5	5.9	14.2	12.41
300	22.1	18	6.2	14.3	12.25
330	21.2	17.8	4.7	13.9	11.86
360	20.6	17.5	7.3	14.1	11.96

Gráfica No.7.1. Niveles séricos de Leptina promedio (ng / ml) antes y después de la administración del Octreotide.



Se determino la actividad de la amilasa y lipasa pancreáticas observándose para ambos casos una ligera tendencia a la baja antes y después de la administración.

Ambas enzimas se comportaron de la misma manera durante la administración del análogo, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla No. 7.2. Actividad de Amilasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.

Tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Muestra basal					
A	86	49	51	123	77.5
30	83	43	48	104	65
60	83	47	36	109	61
90	82	48	38	110	62
120	84	46	40	108	68
150	81	46	49	98	57
180	83	46	41	100	59
210	83	46	41	105	71
240	84	47	51	100	68
270	78	46	48	102	70
300	78	46	43	97	74
330	74	46	44	98	63
360	77	46	47	98	73

**Tabla No. 7.2. Actividad de la Amilasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide. Continuación.**

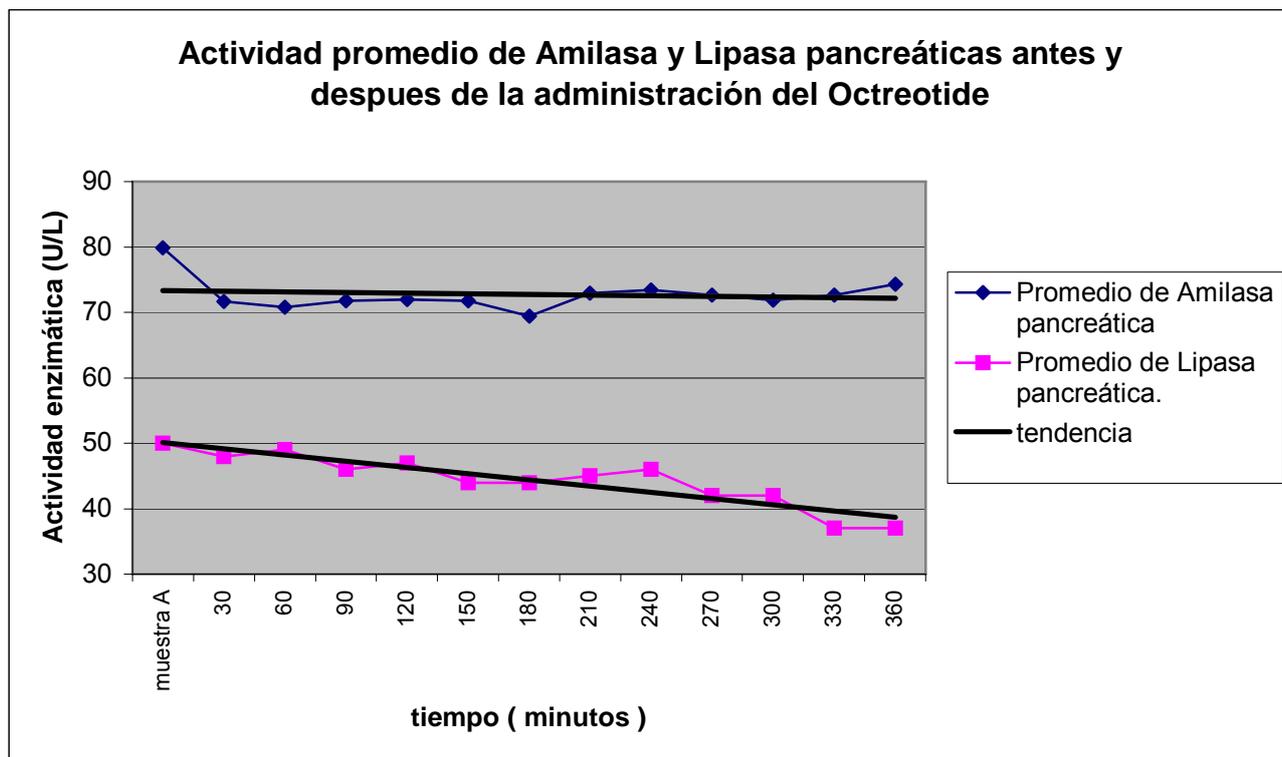
Tiempo (minutos)	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8	Paciente 9	Promedio de Amilasa.
Muestra basal					
A	62.5	90	70	109	79.78
30	58	80	65	99	71.67
60	56	72	66	107	70.78
90	56	76	65	109	71.78
120	53	77	68	104	72
150	62	76	71	106	71.78
180	58	66	65	107	69.45
210	60	77	68	105	72.89
240	61	77	71	102	73.45
270	57	82	65	106	72.67
300	59	83	63	104	71.89
330	56	98	68	106.5	72.6
360	62	94	63	109	74.33

De acuerdo con estos resultados, si tomamos en cuenta que la administración del análogo empezó a los 180 minutos, se observa una ligera tendencia a la alta después de la administración.

**Tabla No. 7.3. Actividad Lipasa Pancreática ( U / L ) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.**

tiempo (minutos)	Paciente 1	Promedio de Lipasa
muestra basal A	50	50
30	48	48
60	49	49
90	46	46
120	47	47
150	44	44
180	44	44
210	45	45
240	46	46
270	42	42
300	42	42
330	37	37
360	37	37

Gráfica No. 7.2. Actividad promedio de Amilasa y Lipasa pancreáticas ( U / L ) durante la administración del Octreotide.

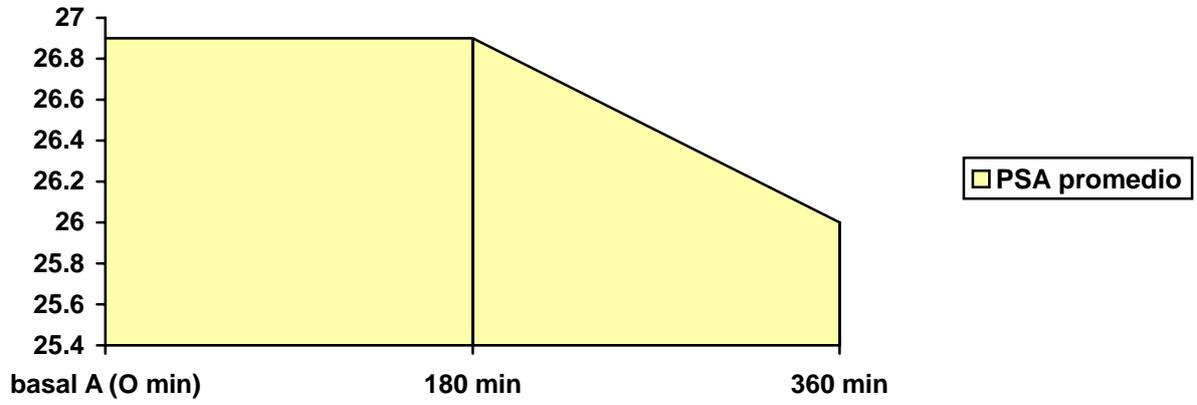


Con respecto al PSA, podemos observar un cambio apreciable en los valores obtenidos, ya que de la toma basal y hasta los 180 minutos, es decir, al punto de la administración, se mantuvieron los valores del mismo, sin embargo, tras la administración y en la última toma de muestras, se presento en la mayoría de ellos, una tendencia a la baja, exceptuando a los pacientes 2 y 3, que permanecieron constantes. Los resultados obtenidos, se presentan a continuación.

Tabla No. 7.4. Concentración de Antígeno Prostático Específico (ng / ml) obtenida a lo largo de la inhibición con el Octreotide.

tiempo (minutos)	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Promedio PSA (ng/ml)
muestra basal A	55	10	0.1	2.4	67	26.9
180	55	10	0.1	2.4	67	26.9
360	52	10	0.1	1.9	66	26

**Gráfica No. 7.3. Niveles séricos promedio de PSA (antígeno prostático específico) ( ng / ml ) antes, durante y después durante la administración del Octreotíde.**



## 8. Estadística.

Todos los parámetros a los que se les aplicó estadística, fueron evaluados por la prueba T de Student, en donde se propuso que con 12 grados de libertad y un  $\alpha = 5\%$  se tenía una  $t_1 = 2.71$ . la cual se utilizó para trabajar con las siguientes hipótesis.

$H_0$ . Hipótesis nula. Que la pendiente 1 sea igual a la pendiente 2, no obteniendo un cambio antes y después de la administración del fármaco.

$H_A$ . Hipótesis alterna. Que la pendiente 1 sea diferente a la pendiente 2, obteniendo un cambio antes y después de la administración del fármaco.

Los cálculos realizados para todos los casos fueron los siguientes, ilustrándose con el caso de la Leptina.

Se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$t_1 = ( \text{media}_1 - \text{media}_2 ) - \mu_{\text{media 1 - media 2}} / \sigma_{\text{media 1 - media 2}}$$

$$\sigma_{\text{media 1 - media 2}} = Sp \sqrt{ ( 1 / n_1 + 1 / n_2 ) }$$

$$Sp^2 = \{ ( n_1 - 1 ) S^2_1 + ( n_2 - 1 ) S^2_2 \} / ( n_1 + n_2 - 2 )$$

De este procedimiento, se obtuvo lo siguiente:

$$n_1 = 7$$

$$n_2 = 7$$

$$\text{media}_1 = 14.5$$

$$\text{media}_2 = 12.52$$

$$S^2_1 = 0.6765 \quad S^2_2 = 0.3178 \quad Sp = 0.5280$$

$$\sigma_{\text{media 1 - media 2}} = 0.2822$$

$$t_1 = 7.01$$

Nota : Con este resultado, podemos observar que la hipótesis se rechaza, por lo tanto si hay diferencia entre la pendiente 1 y 2. En este caso, la diferencia que se obtuvo, corresponde a que existe una pendiente mas inclinada antes de la administración, lo que no constata el efecto del fármaco probado, es decir que para que se tomara en cuenta la diferencia en las pendientes, se tendría que haber registrado el cambio de pendiente mas prolongado después de la administración del Octreotide. Se observó el mismo fenómeno para todas las determinaciones.

## 9. Análisis de resultados.

De acuerdo con los resultados obtenidos en la experimentación, podemos observar que existe una tendencia a la baja no significativa estadísticamente en los niveles séricos de Amilasa, Lipasa y Leptina.

Los resultados fueron evaluados estadísticamente por la prueba T de Student buscando la relación entre la toma de muestras antes y después de la administración del Octreotide observándose el mismo comportamiento a lo largo del experimento.

A la fecha se ha comprobado que el adiposito presenta el quinto subtipo de receptor para Somatostatina ( SS-5 ) en ratones y que el adiposito en humanos, presenta los 5 subtipos de receptores para somatostatina, además, de que él mismo la biosintetiza en procesos inflamatorios e infecciosos no habiéndose determinado el papel que juega en este fenómeno. Se ha demostrado que la Leptina, por efecto del Octreotide, baja en cuanto a niveles séricos en ratones, es decir, en modelos *in vivo*. Es posible que exista relación directa entre la Somatostatina y por ende con el Octreotide, con la biosíntesis y secreción de Leptina. Se ha demostrado en modelos *in vitro* que el subtipo de receptor para somatostatina SS-5 juega un papel determinante en la expresión génica de la Leptina<sup>338</sup>, lo que hace que el mismo efecto se presenta en humanos.

Se sabe que la Amilasa y Lipasa pancreáticas disminuyen por efecto de la Somatostatina<sup>17</sup> debido a que es la hormona que modula negativamente la biosíntesis y secreción exócrina del páncreas. Tras la administración del Octreotide, los niveles séricos de estas enzimas deberían haber disminuido, suceso que en la terapéutica se emplea en casos de pancreatitis aguda y carcinoma pancreático buscándose la inhibición de la secreción exócrina así como la inhibición del crecimiento de algunos tumores hormonodependientes.

Otros estudios realizados en acromegalia, revelan que la dosis utilizada para este experimento es efectiva para disminuir los niveles séricos de la hormona del crecimiento. ( GH )<sup>16</sup>

Debido a que para este experimento solo se pudo contar con una ampollita del análogo, el mismo fue utilizado para una serie de 10 pacientes en un corto periodo de tiempo, lo que revela el porque de un cambio no significativo en cuanto a las moléculas analizadas, ya que en el caso de la GH el cambio se observa a la semana de la administración de la dosis propuesta, cada 8 horas. Esto no quiere decir que dicha hormona se comporte de manera similar a la Leptina con la administración de dicho fármaco, pero debido al corto

tiempo de vida media del mismo ( 2 horas), no se obtuvo el efecto terapéutico ya comprobado en enzimas pancreáticas, que de constataría la acción del fármaco, observándose un posible efecto sobre la Leptina.

Con respecto al antígeno prostático específico (PSA) se observo un cambio que va de constante a un descenso después de la administración del Octreotide; sin embargo y aunque reales, estos valores no son del todo confiables, debido a que esta molécula se secreta en función del volumen prostático, necesitando que para registrarse un descenso en de la misma en niveles séricos, tendría que haber disminuido el volumen del tumor en tan solo 3 horas tras la administración, lo que resultaría todo un hallazgo de ser tan potente el efecto. Otro de los puntos por lo cual no se creen confiables estos valores, es porque no se observo efecto alguno en las otras moléculas analizadas. Se cree que los valores a la baja después de la administración del Octreotide, son producto de la hemodilución debido a la metodología utilizada.

Debido a la experiencia obtenida en esta dinámica , posiblemente se tendrá que utilizar la variedad de este análogo llamada Octreotide LAR, que tiene como característica principal, un tiempo de vida media de 15 días, prolongando el tiempo de tomo de muestras a no menos de una semana para hacer mucho mas visible el efecto del fármaco sobre estas sustancias cuantificadas, lo que abre paso a investigaciones a corto plazo, que al igual que esta, se realizarán en modelos *in vivo*.

## 10. Conclusiones

- Se comprobó la acción del Octreotide a la dosis de 0.1 mg en una sola toma sobre los niveles séricos de Leptina, PSA, amilasa y lipasa pancreáticas con la necesidad de realizar nuevas investigaciones para afirmar que este fármaco pueda ser utilizado como terapia de elección para el cáncer de próstata en estadios avanzados.
- Se determinaron los niveles séricos de Leptina antes y después de la administración del Octreotide en pacientes con cáncer avanzado de la próstata estadio D-2, no encontrando diferencia significativa entre los valores a lo largo de la experimentación.
- Se determinaron los niveles de PSA durante la administración del Octreotide encontrando que los valores no son confiables para efecto de este estudio.
- Se determinaron los niveles séricos de amilasa y lipasa pancreáticas antes y después de la administración del Octreotide, no encontrando significancia estadística en pacientes con cáncer de próstata estadio D-2.

## 11. Propuesta

Se propone utilizar la variedad del análogo de Somatostatina Octreotide LAR, la cual tiene un tiempo de vida media de 15 días con una sola dosis de 250  $\mu\text{g}$  vía subcutánea y realizar toma de muestras diaria, en ayuno de 8 horas, para alcanzar el efecto terapéutico, disminuyendo los niveles de Amilasa, lipasa y observar el comportamiento de la Leptina y PSA a lo largo de la experimentación para poder aseverar algún efecto sobre la hormona en cuestión.

## 12. Referencias

1. **Quinn M, Babb P.** Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int.* 2002 ;90:162-173.
2. **Karten MJ, Rivier JE.** Gonadotropin-releasing hormone analog design. Structure-function studies toward the development of agonists and antagonists: rationale and perspective. *Endocr Rev* 1986;7:44-46.
3. **Schally AV.** Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: Their impact on the control of tumorigenesis. *Peptides* 1999;20:1247-1262.
4. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, Varga JL, Halmos G.** Hypothalamic hormones and cancer. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2001;22:248-291.
5. **Schally AV, Comaru-Schally AM, Plonowski A, Nagy A, Halmos G, Rekasi Z.** Peptide analogs in the Therapy of Prostate Cancer. *The Prostate* 2000;5:158-166.
6. **Schally AV, Halmos G, Rekasi Z, Arencibia JM.** The actions of LH-RH agonists, antagonists, and cytotoxic analogs on the LH-RH receptors on the pituitary and tumors In: Devroey P. Ed. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 2001;9:1364-1379.
7. **Emons G, Schally AV.** The Use of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists and Antagonists in Gynecological Cancers. *Human Reproduction* 1994;9: 1364-1379.
8. **Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J.** SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;31: 1133-1140.
9. **Cai R-z, Szoke B, Lu R, Fu D, Redding TW, Schally AV.** Synthesis and biological activity of highly potent octapeptide analogs of somatostatina. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:1896-1900
10. **Patel YC.** Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997;20:348-367.
11. **Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, Bylund A, Kaaks R, Stenman UH, Bergh A, Olsson T.** Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ;86:1341-1345.
12. **Watanobe H, Habu S.** Leptin regulates growth hormone-releasing factor, somatostatin, and alpha-melanocyte-stimulating hormone but not neuropeptide Y release in rat hypothalamus in vivo: relation with growth hormone secretion. *J Neurosci.* 2002 15;22:6265-6271.

13. **Kubota A, Yamada Y, Kagimoto S, Shimatsu A, Imamura M, Tsuda K, Imura H, Seino S, Seino Y.** Identification of somatostatin receptor subtypes and an implication for the efficacy of somatostatin analogue SMS 201-995 in treatment of human endocrine tumors. J Clin Invest. 1994 ;93:1321-1325.
14. **Presky DH, Schonbrunn A.** Receptor-bound somatostatin and epidermal growth factor are processed differently in GH4C1 rat pituitary cells. J Cell Biol. 1986 ;102: 878-888.
15. **Nowicki M, Bryc W, Kokot F.** Hormonal regulation of appetite and body mass in patients with advanced prostate cancer treated with combined androgen blockade. J Endocrinol Invest. 2001 ;24:31-36.
16. **Tan KC, Tso AW, Lam KS.** Effect of Sandostatin LAR on serum leptin levels in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Jan;54(1):31-5.
17. **Schally AV, Szepeshazi K, Qin Y, Halmos G, Ertl T, Croot K, Cai R-Z, Liebow C and Poston G.J.** Antitumor effects of analogs of somatostatin and antagonists of bombesina / GRP en experimental models of pancreatic cancers.\*
18. **Vainas G, Pasaitou V, Galaktidou G, Maris K, Christodoulou K, Constantinidis C, Kortsaris AH.** The role of somatostatin analogues in complete antiandrogen treatment in patients with prostatic carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 1997 ;16:119-126.
19. **Lehrer S, Diamond EJ, Stagger S, Stone NN, Stock RG.** Increased serum insulin associated with increased risk of prostate cancer recurrence. Prostate. 2002 1;50:1-3.
20. **M. Quinn and P. Babb.** BJU International Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. Volume 90 Issue 2 Page 162 - July 2002.
21. **Moysen, L.** Niveles séricos de Leptina y expresión de los receptores para el factor de crecimiento epidérmico ( EGF – R ) por medio de estudios de competencia de radioligandos en muestras de pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna. México DF. 2002. pp 3-26.
22. **Saglam K, Aydur E, Yilmaz M, Goktas S.** Leptin influences cellular differentiation and progression in prostate cancer. J Urol. 2003 Apr; 169(4): 1308-11.

23. **Brugge J, Curran T, Harlow E, McCormick F, eds.** Origin of Human Cancer. Cold Spring Harbor. NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press. 1991.
24. **Cairns J.** Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature* 255:197-200, 1975
25. **Slauson D, Cooper B.** Mechanisms of Disease. A Textbook of Comparative General Pathology. Mosby, 3<sup>rd</sup> edition USA, 2002. pp: 300-305
26. **Cooper GM.** Oncogenes. Boston: Jones and Bartlett. 1990.
27. **Zur Hausen H.** Viruses in human cancers. *Science* 1991;254:1167.
28. **Howley PM, Kieff E, Ganem D.** DNA viruses. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:168.
29. **Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, Miller BA, Tarone RE, Fraumeni JF, Jr.** Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:175.
30. **Lawley PD.** Historical origins of current concepts of carcinogenesis. *Adv Cancer Res* 1994;65:17.
31. **Dipple A.** DNA adducts of chemical carcinogens. *Carcinogenesis.* 1995;16:437.
32. **Snyderwine EG.** Some perspectives on the nutritional aspects of breast cancer research: food-derived heterocyclic amines as etiologic agents in human mammary cancer. *Cancer* 1994;74:1070.
33. **Kamiya K, Yasukawa-Barnes J, Mitchen JM, Gould MN, Clifton KH.** Evidence that carcinogenesis involves an imbalance between epigenetic high-frequency initiation and suppression of promotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1332.
34. **Theriault G, Infante-Rivard C, Armstrong B, Ernst P.** Occupational neoplasia. In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP, Jr. eds. *Occupational medicine*, ed. 3. Baltimore: Mosby, 1994:813.
35. **Shields PG, Harris CC.** Environmental causes of cancer. *Med Clin North Am* 1990;74:263.

36. **Carpenter L, Higgins C, Douglas A, et al.** Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* 1994;138:224.
37. **Hammond EC, Garfinkel L, Selikoff U, Nicholson WJ.** Mortality experience of residents in the neighborhood of an asbestos factory. *Ann NY Acad Sci* 1979;330:417.
38. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation (BEIR V): Washington, DC: National Research Council, 1990.
39. **Wakabayashi T, Kato H, Ikeda T, et al.** Studies of the mortality of A-bomb survivors. III. Incidence of cancer in 1959-78, based on the tumor registry, Nagasaki. *Radiat Res* 1983;93:112.
40. **Shore RE, Woodard ED, Hempelmann LH.** Radiation-induced thyroid cancer. In: Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr eds. *Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press, 1984:131.
41. **Kim JH, Chu FC, Woodard MR et al.** Radiation-induced soft-tissue and bone sarcoma. *Radiology* 1978;129:501.
42. **Henderson BE, Ross RK, Bernstein L.** Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal foundation award lecture. *Cancer Res* 1988;48:246.
43. **Henderson BE, Ross RK, Pike MC, Casagrande JT.** Endogenous hormones as a major factor in human cancer. *Cancer Res* 1982;43:3232.
44. **Trichopoulos D, Petridou E.** Epidemiologic studies and cancer etiology in humans. *Med Exerc Nutr Health* 1994;3:206.
45. **Phillips RL.** Role of lifestyle and dietary habits in risk of cancer among Seventh Day Adventists. *Cancer Res* 1975;35:3515.
46. **Fonnebo V.** Mortality in Norwegian Seventh-Day Adventists 1962-1986. *J Clin Epidemiol* 1992;45:157.
47. **MacMahon B, Trichopoulos D.** *Epidemiology: principles and methods*, ed 2. Boston: Little, Brown, 1996.

48. **McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al.** Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1988;12:897.
49. **Stamey MD, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1185.
50. **Oesterling J, Funks Z, Lee C, Scher H.** Prostate cancer. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 1323.
51. **Isaacs JT, Lundmo PI, Berges R, et al.** Androgen regulation of programmed cell death of normal and malignant prostatic cells. *J Androl* 1992;13:457.
52. **Nakada SY, di Sant'Agnese PA, Moynes RA, et al.** The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* 1993;53:1967.
53. **di Sant'Agnese PA, Cocksatt ATK.** Prostatic endocrine-paracrine (neuroendocrine) regulatory system and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: review and future directions in basic research. *J Urol* 1994;152:1927.
54. **Bostwick DG.** Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Urology* 1989;34:16.
55. **Brawn PN.** The dedifferentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983;52:246.
56. **Mohler JL, Partin AW, Epstein JI, et al.** Prediction of prognosis in untreated stage A2 prostatic carcinoma. *Cancer* 1992;69:511.
57. **Doyle GM, Mohler JL.** Prediction of metastatic potential of aspirated cells from the Dunning R-3327 prostatic adenocarcinoma model. *J Urol* 1992;147:756.
58. **Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993 .
59. **Bigler SA, Brawer MK, Deering RE.** A quantitative morphometric analysis of the microcirculation in prostate carcinoma. *Hum Pathol* 1993.

60. **Siegel JA, Yu E, Brawer MB.** Topography of neovascularity in human prostate carcinoma. *Cancer* 1995;75:2545.
61. **Stamey TA, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh P, Retik A, Stamey T, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1159.
62. **Tetu B, Ro J, Ayala A, et al.** Small cell carcinoma of the prostate. I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803.
63. **Ro JY, Tetu B, Ayala AG, et al.** Small cell carcinoma of the prostate. II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977.
64. **Haddad JR, Reyes EC.** Carcinosarcoma of prostate with metastasis of both elements: case report. *J Urol* 1970;103:80.
65. **Brothman AR, Peehl DM, Patel AM, et al.** Frequency and pattern of karyotypic abnormalities in human prostate cancer. *Cancer Res* 1990;50:3795.
66. **Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993 .
67. **Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al.** High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8:439.
68. **Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al.** Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:652.
69. **Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al.** 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992;339:887.
70. **Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, Gentschein E, Chang L, Deng J, Stanczyk FZ.** Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2001 May 16; 93(10): 783-9.
71. **Kote-Jarai Z, Singh R, Durocher F, Easton D, Edwards SM, Ardern-Jones A, Dearnaley DP, Houlston R, Kirby R, Eeles R.** Association between leptin receptor

gene polymorphisms and early-onset prostate cancer. *BJU Int.* 2003 Jul; 92(1): 109-12.

72. **Wingo PA, Tong T, Bolden S.** Cancer statistics, 1995. *CA* 1995;45:8.

73. **Brawn PN.** The dedifferentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983;52:246.

74. **Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, et al.** Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer* 1984;29:611.

75. **Ballentine Carter H, Piantadosi S, Isaacs JT.** Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990;143:742.

76. **Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al.** Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:652.

77. **Pienta KJ, Esper PS.** Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:793.

78. **Giovannucci E, Rim EB, Colditz GA, et al.** A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1571.

79. **Healy B.** From the National Institutes of Health: does vasectomy cause prostate cancer? *JAMA* 1993;269:2620.

80. **Stamey TA.** DNA ploidy status. *Urology* 1995;45:563.

81. **Scardino PT, Shinohara K, Wheeler TM, et al.** Staging of prostate cancer: value of ultrasonography. *Urol Clin North Am* 1989;16:713.

82. **Mettlin C, Jones G, Averette H, et al.** Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers. *CA* 1993;43:42.

83. American Urological Association. Early detection of prostate cancer and use of transrectal ultrasound. American Urological Association 1992 Policy Statement Book 1992;4:20.

84. **Lee F, Torp-Pedersen S, McLeary.** Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. (Abstract) *Urol Clin North Am* 1989;16:663.
85. **McCarthy P, Pollack HM.** Imaging of patients with stage D prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18:35.
86. **Carter HB, Hamper UM, Sheth S, et al.** Evaluation of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1989;142:1008.
87. **Gutman EB, Sproul EE, Gutman AB.** Significance of increased phosphatase activity of bone at the site of osteoplastic metastases secondary to carcinoma of the prostate gland. *Am J Cancer* 1936;28:485.
88. **Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al.** Localized prostate cancer. *Cancer* 1993;71:933.
89. **Rosenberg S.** Surgical Oncology. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 5. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: pp: 202 - 204.
90. **DeVita VT.** On the value of response criteria in therapeutic research. *Le Bulletin du Cancer, Colloque INSERM-John Libbey Series. Proceedings of the 2nd International Congress on Neo-Adjuvant. Chemotherapy* 1988;75:863.
91. **Holland JF.** Induction chemotherapy: an old term for an old concept. In: *Neoadjuvant chemotherapy. Colloque INSERM* 1986;137:45.
92. **DeVita VT.** The relationship between tumor mass and resistance to treatment of cancer. *Cancer* 1983;51:1209.
93. **Frei A III, Clark JR, Miller D.** The concept of neoadjuvant chemotherapy. In: *Salmon SE, ed. Adjuvant therapy of cancer*, ed 5. Orlando: Grune & Stratton, 1987:67.
94. **Muggia FM.** Primary chemotherapy: concepts and issues. In: *Primary chemotherapy in cancer medicine.* New York: Alan R. Liss, 1985:377.

95. **Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN.** Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995;13:513.
96. **Tonetti DA, Jordan VC.** Possible mechanisms in the emergence of tamoxifen-resistant breast cancer. *Anticancer Drugs* 1995;6:498.
97. **Hayes DF, Vanzyl JA, Hacking A, et al.** Randomized comparison of tamoxifen and two separate doses of toremifene in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2556.
98. **Alexieva-Figusch J, Blankenstein MA, Hop WC, et al.** Treatment of metastatic breast cancer patients with different dosages of megestrol acetate; dose relations, metabolic and endocrine effects. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984;20:33.
99. **Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R.** Highlyselective inhibition of estrogen biosynthesis by cgs 20267, a new nonsteroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021.
100. **Bhatnagar AS, Hausler A, Schieweck K.** Inhibition of aromatase in vitro and in vivo by aromatase inhibitors. *J Enzym Inhib* 1990;4:179.
101. **Lonning PE, Kvinnsland S.** Mechanisms of action of aminoglutethimide as endocrine therapy of breast cancer. *Drugs* 1988;35:685.
102. **Santen RJ, Worgul TJ, Lipton A, et al.** Aminoglutethimide as treatment of postmenopausal women with advanced breast carcinoma. *Ann Intern Med* 1982;96:94.
103. **Wouters W, De Coster R, Beerens D, et al.** Potency and selectivity of the aromatase inhibitor R 716713. A study in human ovarian, adipose, stromal, testicular and adrenal cells. *J Steroid Biochem* 1990;36:57.
104. **Harvey HA, Lipton A, Max DT, Pearlman HG, Diaz-Perches R, dela Garza J.** Medical castration produced by the GnRh analogue Leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1068.
105. **Plosker GL, Brogden RN.** Leuprorelin: a review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic cancer, endometriosis and other sex hormone-related disorders. *Drugs* 1994;48:930.
106. **Brogden RN, Faulds D.** Goserelin a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in prostate cancer. *Drugs Aging* 1995;6:324.
107. **Brogden RN, Chrisp P.** Flutamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs Aging* 1991;1:104.
108. **Furr BJ.** Casodex: preclinical studies. *Eur Urol* 1990;18(Suppl 3):2.

109. **Kennealey GT, Furr BJA.** Use of the nonsteroidal anti-androgen casodex in advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1991;18:99.
110. **Chanson P, Timsit J, Harris AG.** Clinical pharmacokinetics of octreotide. Therapeutic applications in patients with pituitary tumours. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:375.
111. **Harris AG.** Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut* 1994;35:S1-4.
112. **Colburn WA.** Radioimmunoassay for fluoxymesterone (Halotestin\*\*R). *Steroids* 1975;25:43.
113. **Marselos M, Tomatis L.** Diethylstilboestrol. I. Pharmacology, toxicology and carcinogenicity in humans. *Eur J Cancer* 1992;28A:1182.
114. **Armitage JO, Antman KH, eds.** High-dose cancer therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells, ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:802.
115. **Goldenberg GJ, Vanstone CL, Bihler I.** Transport of nitrogen mustard on the transport carrier for choline in L5178Y lymphoblasts. *Science* 1971;172:1148.
116. **Goldenberg GJ, Lee M, Lam H-Y, Begleiter A.** Evidence for carrier-mediated transport of melphalan by L5178Y lymphoblasts in vitro. *Cancer Res* 1977;37:755.
117. **Goldenberg GJ, Lam HYP, Begleiter A.** Active carrier-mediated transport of melphalan by two separate amino acid transport systems in LPC-1 plasmacytoma cells in vitro. *J Biol Chem* 1979;25:1057.
118. **Selby PJ, Millar JL, Phelps TA.** The combination of melphalan with prednisolone: antitumor effect and normal tissue toxicity in laboratory systems. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;6:169.
119. **Begleiter A, Goldenberg GJ.** Uptake and decomposition of chlorambucil by L5178Y lymphoblasts in vitro. *Biochem Pharmacol* 1983;32:535.
120. **Knopse WH, Loeb V Jr, Huguley CM Jr.** Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974;33:555.
121. **Arnold H, Bourseaux F, Brock N.** Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B518-ASTA) in experimental tumors of the rat. *Nature* 1958;181:931.

122. **Lane M.** Some effects of cyclophosphamide (Cytoxan) on normal mice and mice with L1210 leukemia. *J Natl Cancer Inst* 1959;23:1347.
123. **Colvin M.** The comparative pharmacology of cyclophosphamide and ifosfamide. *Semin Oncol* 1982;9:2.
124. **Costanzi JJ, Morgan LH, Hokanson J.** Ifosfamide in the treatment of extensive non-oat cell carcinoma of the lung. *Semin Oncol* 1982;9:61.
125. **Hassan M, Ehrsson H, Smedmyr B.** Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of busulfan during high-dose therapy. *Bone Marrow Transpl* 1989;4:113.
126. **Vassal G, Deroussent A, Hartmann O.** Dose-dependent neurotoxicity of high-dose busulfan in children: a clinical and pharmacological study. *Cancer Res* 1990;50:6203.
127. **Louis J, Limarzi LR, Best W.** Treatment of chronic granulocytic leukemia with Myleran. *Arch Intern Med* 1956;97:299.
128. **DeVita VT, Carbone PP, Owens AB.** Clinical trials with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea, NSC-409962. *Cancer Res* 1965;25:1876.
129. **Fewer D, Wilson CB, Boldrey EB.** The chemotherapy of brain tumors: clinical experience with carmustine (BCNU) and vincristine. *JAMA* 1972;222:549.
130. **Salmon SE.** Nitrosoureas in multiple myeloma. *Cancer Treat Rep* 1976;60:789.
131. **Rosenblum ML, Reynolds AF, Smith KA.** Chloroethyl-cyclohexyl-nitrosourea (CCNU) in the treatment of malignant brain tumors. *J Neurosurg* 1973;39:306.
132. **Emanuel NM, Vermel EM, Ostrovskaya LA, Korman NP.** Experimental and clinical studies of the anti-tumor activity of 1-methyl-1-nitrosourea (NSC-23909). *Cancer Chemother Rep* 1974;58:135.
133. **Khayat D, Lokiec F, Bizzari J-P, et al.** Phase I clinical study of the new amino acid-linked nitrosourea, S10036, administered on a weekly schedule. *Cancer Res* 1987;47:6782.

134. **White FR.** Streptozotocin. *Cancer Chemother Rep* 1963;30:49.
135. **Schein PS, Cooney DA, McMennamin MG.** Streptozotocin diabetes: further studies on the mechanism of depression of nicotinamide adenine dinucleotide concentrations in mouse pancreatic islets and liver. *Biochem Pharmacol* 1973;22:2625.
136. **Schein PS, O'Connell MJ, Blom J.** Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer* 1974;34:993.
137. **Crooke ST, Bradner WT.** Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rep* 1976;3:121
138. **Tomasz M, Chowdary D, Lipman R.** Reaction of DNA with chemically or enzymatically activated mitomycin C: isolation and structure of the major covalent adduct. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:6702.
139. **Van Hazel GA, Scott M, Rubin J.** Pharmacokinetics of mitomycin C in patients receiving the drug alone or in combination. *Cancer Treat Rep* 1983;67:805.
140. **Shay H, Zarafonitis C, Smith N.** Treatment of leukemia with triethylene thiophosphoramidate (thio-TEPA): preliminary results in experimental and clinical leukemia. *Arch Intern Med* 1953;92:628.
141. **Phillips RM, Bibby MC, Double JA.** Experimental correlations of in vitro drug sensitivity with in vivo responses to thiotepa in a panel of murine colon tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21:168.
142. **Driscoll JS, Dudeck L, Congleton G, Geran RI.** Potential CNS antitumor agents. VI. Aziridinybenzoquinones III. *J Pharm Sci* 1979;68:185.
143. **Egorin MJ, Fox BM, Spiegel JF, Gutierrez PL, Friedman RD, Bachur NR.** Cellular pharmacology in murine and human leukemic cell lines of diaziquone (NSC-182986). *Cancer Res* 1985;45:992.
144. **Schilsky RL, Kelley JA, Ihde DC, Howser DM, Cordes RS, Young RC.** Phase I trial and pharmacokinetics of aziridinybenzoquinone (NSC-182986) in humans. *Cancer Res* 1982;42:1582.
145. **Curt GA, Kelley JA, Kufra CV.** Phase II and pharmacokinetic study of aziridinybenzoquinone [2,5-diaziridiny-3,6-bis(carboethoxyamino)-1,4-benziquinone, diaziquone, NSC-182986] in high-grade gliomas. *Cancer Res* 1983;43:6102.

146. **Plowman J, Waud WR, Koutsoukos AD, Rubinstein LV, Moore TD, Grever MR.** Preclinical antitumor activity of temozolomide in mice: efficacy against human brain tumor xenografts and synergism with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea. *Cancer Res* 1994;54:3793.
147. **Stevens MFG, Hickman JA, Langdon SP, et al.** Antitumor activity and pharmacokinetics in mice of 8-carbamoyl-3-methyl-imidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4(3H)-one (CCRG 81045; M & B 39831), a novel drug with potential as an alternative to dacarbazine. *Cancer Res* 1987;47:5846.
148. **McKeage M, Dady P, Clear M, MacDonald A.** A clinical and pharmacological study of high-dose mitozolomide given in conjunction with autologous bone marrow rescue. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;29:201.
149. **Costanzi JJ, Vaitkevicius UK, Quagliana JM.** Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 1975;35:342.
150. **Wilbur JR, Sutow WW, Sullivan MP, Gottlieb JA.** Chemotherapy of sarcomas. *Cancer* 1975;36:765.
151. **Ceci G, Bella M, Melissari M.** Fatal hepatic vascular toxicity of DTIC: is it really a rare event? *Cancer* 1988;61:1988.
152. **Moon RC, Mehta RG, Rao KVN.** Retinoids and cancer in experimental animals, In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, eds. *The Retinoids*. Orlando, FL: Academic Press, 1993:573.
153. **Warrell RP Jr.** Retinoids in cancer. In: Kimball ES, ed. *Immunopharmaceuticals*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995:101.
154. **Warrell RP Jr, de The H, Wang Z-Y, Degos L.** Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993;329:177.
155. **Muindi J, Frankel S, Huselton C, et al.** Clinical pharmacology of oral all-trans retinoic acid in patients with acute promyelocytic leukemia. *Cancer Res* 1992;52:2138.
156. **Warrell RP Jr, Coonley CJ, Kempin SJ, et al.** Isotretinoin in cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1983;1:629.

157. **Molin L, Thomsen K, Volden G, et al.** Oral retinoids in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparison of isotretinoin and etretinate. A study from the Scandinavian Mycosis Fungoides group. *Acta Derm Venereol* 1987;67:232.
158. **Moon RC, Mehta RG.** Chemoprevention of experimental carcinogenesis. *Prev Med* 1989;18:576.
159. **Costa A, Malone W, Perloff M, et al.** Tolerability of the synthetic retinoid fenretinide (HPR). *Eur J Clin Oncol* 1989;25:805.
160. **Buck J, Derguini F, Levi E, Nakanishi K, Hammerling U.** Intracellular signaling by 14-hydroxy-4, 14-retro-retinol. *Science* 1991;254:1654.
161. **Lee JS, Newman RA, Lippman SM, et al.** Phase I evaluation of all-trans retinoic acid in adults with solid tumors. *J Clin Oncol* 1993;11:959.
162. **Koeffler HP, Hirji K, Itri L, et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D(3): in vivo and in vitro effects on human preleukemic and leukemic cells. *Cancer Treat Rep* 1985;69:1399.
163. **Elstner E, Lee YY, Hashiya M, et al.** 1alpha, 25-dihydroxy-20-epi-vitamin D(3): an extraordinarily potent inhibitor of leukemic cell growth in vitro. *Blood* 1994;84:1960.
164. **Loehrer PJ, Einhorn LH.** Cisplatin, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1984;100:704.
165. **Harrap KR.** Initiatives with platinum- and quinazoline-based antitumor molecules. Fourteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55:2761.
166. **Harrap KR.** Preclinical studies identifying carboplatin as a viable cisplatin alternative. *Cancer Treat Rev* 1985;12:21.
167. **Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al.** Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989;7:1748.
168. **Ribaud P, Kelsen DP, Alcock N, et al.** Preclinical and phase I studies of malonato platinum. *Recent Results Cancer Res* 1980;74:156.

169. **Kelsen DP, Scher H, Burchenal J.** Phase I and early phase II trials of 4'-carboxyphthalato(1,2-diamminocyclohexane)platinum II. In: Hacker MP, Douple EB, and Krakoff IH, eds. *Platinum co-ordination complexes in cancer chemotherapy*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984:310.
170. **Schilder RJ, LaCreta FP, Perez RP, et al.** Phase I pharmacokinetic study of ormaplatin (tetraplatin, NSC 363812) administered on a day 1 and day 8 schedule. *Cancer Res* 1994;54:709.
171. **Extra JM, Espic M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M.** Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;25:299.
172. **Tashiro R, Kawada Y, Sakuri Y, et al.** Antitumor activity of a new platinum complex, oxalato (trans-1,2-diamminocyclohexane) platinum (II): new experimental data. *Biomed Pharmacother* 1989;43:251.
173. **Mathe G, Kidani Y, Sekiguchi M, et al.** Oxalato-platinum or 1-OHP, a third-generation platinum complex: an experimental and clinical appraisal and preliminary comparison with cis-platinum and carboplatinum. *Biomed Pharmacother* 1989;43:237.
174. **Kraker AJ, Moore CW.** Accumulation of cis-diamminedichloroplatinum (II) and platinum analogues by platinum-resistant murine leukaemia cells in vitro. *Cancer Res* 1988;48:9.
175. **Ogawa M, Ariyoshi Y.** New anticancer drugs under clinical trials in Japan. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:277.
176. **Kato T, Yakushiji M, Nishimura H, et al.** A phase II study of DWA 2114R, a new platinum complex in gynecologic cancers. *J Jpn Soc Cancer Ther* 1992;27:1855.
177. **O'Dwyer PJ, Hudes GR, Walczak J, et al.** Phase I and pharmacokinetic study of the novel platinum analogue CI-973 on a 5-daily dose schedule. *Cancer Res* 1992;52:6746.
178. **VanBeusichem M, Farrell N.** Activation of the trans geometry in platinum antitumor complexes: synthesis, characterisation, and biological activity of complexes with the planar ligands pyridine, N-methylimidazole, thiazole, and quinoline: crystal and molecular structure of [trans]-dichlorobis (thiazole) platinum (II). *Inorg Chem* 1992;31:634.
179. **Farrell N.** DNA binding of dinuclear platinum complexes. In: Hurley LH, Chaires JB, eds. *Advances in DNA sequence specific agents*, vol 2.

180. **Howe-Grant ME, Lippard SJ.** In: Sigel H, ed. Metal ions in biological systems, vol 11. New York: Marcel Dekker, 1980:63.
181. **Pinto AL, Lippard SJ.** Binding of the antitumor drug cis-diamminedichloroplatinum (II) (cisplatin) to DNA. *Biochim Biophys Acta* 1985;780:167.
182. **Harder HC, Rosenberg B.** Inhibitory effects of antitumor platinum compounds on DNA, RNA and protein synthesis in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer* 1970;6:207.
183. **Fraval HNA, Rawlings CJ, Roberts JJ.** Increased sensitivity of UV-repair deficient human cells to DNA bound platinum products which unlike thymine dimers are not recognized by an endonuclease extracted from *Micrococcus luteus*. *Mutation Res* 1978;51:121.
184. **Poll EHA, Abrahams PJ, Arwert F, Eriksson AW.** Host cell reactivation of cis-diamminedichloroplatinum (II)-treated SV40 DNA in normal human, Fanconi anaemia and xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Mutation Res* 1984;132:181.
185. **Montgomery JA, Hewson K.** Nucleosides of 2-fluoroadenine. *J Med Chem* 1969;12:498.
186. **Plunkett W, Gandhi V.** Cellular metabolism of nucleoside analogs in CLL: implications for drug development. In: Cheson BD, ed. Chronic lymphocytic leukemia: scientific advances and clinical developments. New York: Marcel Dekker, 1993:197.
187. **Malspeis L, Grever MR, Staubus AE, Young D.** Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Semin Oncol* 1990;17(Suppl 8):18.
188. **Robertson LE, Chubb S, Meyn RE, et al.** Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-chloro-2'-deoxyadenosine and 9-beta-D-arabinosyl fluoroadenine. *Blood* 1993;81:143.
189. **Carrera CJ, Piro LD, Saven A, Beutler E, Terai C, Carson DA.** 2-Chlorodeoxyadenosine chemotherapy triggers programmed cell death in normal and malignant lymphocytes. In: Harkness RA, ed. Purine and pyrimidine metabolism in man, vol 7, Part A. New York: Plenum Press, 1991:15.

190. **Carson DA, Wasson DB, Esparza LM, Carrera CJ, Kipps TJ, Cottam HB.** Oral antilymphocyte activity and induction of apoptosis by 2-chloro-2'-arabino-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:2970.
191. **Cheson BD, Levine AM, Mildvan D, et al.** Suramin therapy in AIDS and related disorders. Report of the US Suramin Working Group. *JAMA* 1987;258:1347.
192. **Stein CA, LaRocca RV, Thomas R, McAtee N, Myers CE.** Suramin: an anticancer drug with a unique mechanism of action. *J Clin Oncol* 1989;7:499.
193. **Collins JM, Klecker RW Jr, Yarchoan R, et al.** Clinical pharmacokinetics of suramin in patients with HTLV-III/LAV infection. *J Clin Pharmacol* 1986;26:22.
194. **Malspeis L, Weinrib AB, Staubus AE, Grever MR, Balcerzak SP, Neidhart JA.** Clinical pharmacokinetics of 2'-deoxycoformycin. *Cancer Treat Symp* 1984;2:7.
195. **Neidhart JA, Young DC, Derocher D, Metz EN.** Phase I trial of homoharringtonine. *Cancer Treat Rep* 1983;67:801.
196. **Powell RG, Weisleder D, Smith CR.** Antitumor alkaloids from *Cephalotaxus harringtonia*: structure and activity. *J Pharm Sci* 1972;61:1227.
197. **Baaske DM, Heinsteins P.** Cytotoxicity and cell cycle specificity of homoharringtonine. *Antimicrob Agents Chemother* 1977;12:298.
198. **Savaraj N, Lu K, Dimery I, et al.** Clinical pharmacology of homoharringtonine. *Cancer Treat Rep* 1986;70:1403.
199. **Barlogie B, Drewinko B, Schumann J, et al.** Pulse cytophotometric analysis of cell cycle perturbation with bleomycin in vitro. *Cancer Res* 1976;36:1182.
200. **Yoshioka O, Amano N, Takahashi K, Matsuda A, Umezawa H.** Intracellular fate and activity of bleomycin. In: Carter SK, Crooke ST, eds. *Bleomycin: current status and new developments*. New York: Academic Press, 1978:35.

201. **Kidd JG.** Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med* 1953;98:565.
202. **Haskell CM, Canellos GP.** L-Asparaginase resistance in human leukemia -- asparagine synthetase. *Biochem Pharmacol* 1969;18:2578.
203. **Ho DH, Brown NS, Yen A, et al.** Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase. *Drug Metab Dispos* 1986;14:349.
204. **Kurtzberg J, Asselin B, Poplack D, et al.** Antibodies to asparaginase alter pharmacokinetics and decrease enzyme activity in patients on asparaginase therapy. (Abstract 1807) *Proc AACR* 1993;34:304.
205. **Koerholz D, Brueck M, Nuernberger W, Juergens H, Goebel U, Wahn V.** Chemical and immunological characteristics of four different L-asparaginase preparations. *Eur J Haematol* 1989;42:417.
206. **Potmesil M.** Camptothecins: From bench research to hospital wards. *Cancer Res* 1994;54:1431.
207. **Wall ME, Wani MC.** Camptothecin and taxol: discovery to clinic. Thirteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1995;55:753.
208. **McCabe FL, Johnson RL.** Comparative activity of oral and parenteral topotecan in murine tumor models: efficacy of oral topotecan. *Cancer Invest* 1994;12:308.
209. **Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD, et al.** Efficacy of topoisomerase I inhibitors, topotecan and irinotecan, administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995;36:393.
210. **Houghton PJ, Chesire PJ, Myers L, Stewart CF, Synold TW, Houghton JA.** Evaluation of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against xenografts derived from adult and childhood solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:229.
211. **Creemers GJ, Schellens JH, Beijnen JH, et al.** Bioavailability of oral topotecan: a new topoisomerase I inhibitor. (Meeting abstract) *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994;13:A324.

212. **Kuhn JJ, Rizzo J, Eckardt J, et al.** Phase I bioavailability study of oral topotecan. *Proc ASCO* 1995;14:474.
213. **Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ.** Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723.
214. **Gupta E, Safa AR, Wang X, Ratain MJ.** Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporine A. *Cancer Res* 1996;56:1309.
215. **Corbett AH, Osheroff N.** When good enzymes go bad: conversion of topoisomerase II to a cellular toxin by antineoplastic drugs. *Chem Res Toxicol* 1993;6:585.
216. **Wolff SN, Grosh WW, Prater K.** In vitro pharmacodynamic evaluation of VP-16-213 and implications for chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:246.
217. **Rodman JH, Abromowitch M, Sinkule JA, Hayes FA, Rivera GK, Evans WE.** Clinical pharmacodynamics of continuous infusion teniposide: systemic exposure as a determinant of response in a phase I trial. *J Clin Oncol* 1987;5:1007.
218. **Fields SZ, Igwemezie LN, Kaul S, Schacter LP, Schilder RJ, Litam PP.** Phase I study of etoposide phosphate (Etopophos) as a 30-minute infusion on days 1, 3, and 5. *Clin Cancer Res* 1995;1:105.
219. **Thompson DS, Greco FA, Miller AA, et al.** A phase I study of etoposide phosphate administered as a daily 30-minute infusion for 5 days. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:499.
220. **Budman DR, Igwemezie LN, Kaul S, et al.** Phase I evaluation of a water-soluble etoposide prodrug, etoposide phosphate, given as a 5-minute infusion on days 1, 3, and 5 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 1994;12:1902.
221. **Robert J, Gianni L.** Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. *Cancer Surv* 1993;17:219.
222. **Robert J.** Clinical pharmacokinetics of epirubicin. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:428.

223. **Launchbury AP, Habboubi N.** Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19:197.
224. **Cersosimo RJ.** Idarubicin: an anthracycline antineoplastic agent. *Am J Hosp Pharm* 1992;11:152.
225. **Graham MA, Newell DR, Butler J, Hoey B, Patterson LH.** The effect of the anthrapyrazole antitumour agent CI941 on rat liver microsome and cytochrome P-450 reductase mediated free radical processes. *Biochem Pharmacol* 1987;36:3345.
226. **Fisher GR, Patterson LH.** Lack of involvement of reactive oxygen in the cytotoxicity of mitoxantrone, CI941 and ametantrone in MCF-7 cells: comparison with doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;30:451.
227. **Leteurtre F, Kohlhagen G, Paull KD, Pommier Y.** Topoisomerase II inhibition and cytotoxicity of the anthrapyrazoles DuP 937 and DuP 941 (Isoxantrone) in the National Cancer Institute preclinical antitumor drug discovery screen. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1239.
228. **Anton DL, Friedman PA.** Actinomycin. *Cancer Growth Prog* 1989;10:131.
229. **Tattersall NHM, Sodergren JE, Segupta SK.** Pharmacokinetics of actinomycin D in patients with malignant melanoma. *Clin Pharmacol Ther* 1975;17:701.
230. **Johnson IS.** Historical background of Vinca alkaloid research and areas of future interest. *Cancer Chemother Rep* 1968;52:455.
231. **Dustin P.** *Microtubules*, ed 2. New York: Springer-Verlag, 1984.
232. **Hyams JF, Lloyd CW.** *Microtubules*. New York: Wiley-Liss, 1993.
233. **Bender RA, Castle MC, Margileth DA, Oliverio VT.** The pharmacokinetics of [<sup>3</sup>H]-vincristine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:430.
234. **Castle MC, Margileth DA, Oliverio VT.** Distribution and excretion of [<sup>3</sup>H] vincristine in the rat and the dog. *Cancer Res* 1976;36:3684.

235. **Owells RJ, Root MA, Hains FO.** Pharmacokinetics of vindesine and vincristine in humans. *Cancer Res* 1977;37:2603.
236. **Nelson RL, Dyke RW, Root MA.** Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine, and vinblastine in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 1980;7(Suppl):17.
237. **Nelson RL.** The comparative clinical pharmacology and pharmacokinetics of vindesine, vincristine, and vinblastine in human patients with cancer. *Med Pediatr Oncol* 1982;10:115.
238. **Cabral FR, Barlow SB.** Resistance to the antimetabolic agents as genetic probes of microtubule structure and function. *Pharmacol Ther* 1991;52:159.
239. **Bore P, Rahmani R, van Cantfort J, Focan C, Cano JP.** Pharmacokinetics of a new anticancer drug navelbine, in patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;23:247.
240. **Rowinsky EK, Noe DA, Lucas VS, et al.** A phase I, pharmacokinetic and absolute bioavailability study of oral vinorelbine (Navelbine) in solid tumor patients. *J Clin Oncol* 1994;12:1754.
241. **Leveque D, Quoiz E, Dumont P, et al.** Pulmonary distribution of vinorelbine in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;33:176.
242. **Rahmani R, Gueritte F, Martin M, et al.** Comparative pharmacokinetics of antitumor vinca alkaloids: intravenous bolus injections of Navelbine and related alkaloids to cancer patients and rats. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;16:223.
243. **Favre R, Delgado J, Besenval M, et al.** Phase I trial of escalating doses of orally administered Navelbine (NVB). II. Clinical results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:246.
244. **Owells RJ, Hartke CA, Hains FO.** Pharmacokinetics and metabolism of vinblastine in humans. *Cancer Res* 1977;37:2597.
245. **Owells RJ, Hartke CA.** The pharmacokinetics of 4-acetyl tritium vinblastine in two patients. *Cancer Res* 1975;35:975.

246. **Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, Wilson L.** Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:9552.
247. **Schiff PB, Fant J, Horwitz SB.** Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 1979;22:665.
248. **Schiff PB, Horwitz SB.** Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:1561.
249. **Manfredi JJ, Parness J, Horwitz SB.** Taxol binds to cellular microtubules. *J Cell Biol* 1982;94:688.
250. **Manfredi JJ, Horwitz SB.** Taxol: an antimetabolic agent with a new mechanism of action. *Pharmacol Ther* 1984;25:83.
251. **Verweij J, Clavel M, Chevalier B.** Paclitaxel (Taxol) and docetaxel (Taxotere): not simply two of a kind. *Ann Oncol* 1994;5:495.
252. **Cortes JE, Pazdur R.** Docetaxel. *J Clin Oncol* 1995;13:2643.
253. **Hartley-Asp B.** Estramustine-induced mitotic arrest in two human prostatic carcinoma cell lines, DU 145 and PC-3. *Prostate* 1984;5:93.
254. **Tew KD, Hartley-Asp B.** Cytotoxic properties of estramustine unrelated to alkylating and steroid constituents. *Urology* 1984;23:28.
255. **Takahashi M, Iwasaki S, Kobayashi H, and Okuda S.** Studies on macrocyclic lactone antibiotics. XI. Antimetabolic and antitubulin activity of new antitumor antibiotics, rhizoxin and its homologues. *J Antibiotics* 1987;40:66.
256. **Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA.** Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787.
257. **Allegra CJ. Antifolates.** In: **Chabner BA, Longo DL, eds.** *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice.* Philadelphia:Lippincott-Raven, 1996:109.

258. **Chu E, Drake JC, Boarman D, et al.** Mechanism of thymidylate synthase inhibition by methotrexate in human neoplastic cell lines and normal human myeloid progenitor cells. *J Biol Chem* 1990;256:8470.
259. **Borchers AH, Kennedy DA, Straw JA.** Inhibition of DNA excision repair by methotrexate in Chinese hamster ovary cells following exposure to ultra-violet irradiation or ethylmethanesulfonate. *Cancer Res* 1990;50:1786.
260. **Haber DA, Schimke RT.** Unstable amplification of an altered dihydrofolate reductase gene associated with double-minute chromosomes. *Cell* 1981;26:355.
261. **Evans WE, Crom WR, Abromowitch M, et al.** Clinical pharmacodynamics of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia: identification of a relation between concentration and effect. *N Engl J Med* 1986;314:471.
262. **Arkin H, Ohnuma T, Kamen BA, et al.** Multidrug resistance in a human leukemic cell line selected for resistance to trimetrexate. *Cancer Res* 1989;48:6986.
263. **Marshall JL, DeLap RJ.** Clinical pharmacokinetics and pharmacology of trimetrexate. *Clin Pharmacokinet* 1994;26:190.
264. **Takimoto CH, Allegra CJ.** New antifolates in clinical development. *Oncology* 1995;9:649.
265. **Jackman AL, Taylor GA, Gibson W, et al.** ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1991;51:5579.
266. **Clarke SJ, Ward J, de Boer M, et al.** Phase I study of the new thymidylate synthase inhibitor Tomudex (ZD1694). *Ann Oncol* 1994;5:241.
267. **Grant SC, Kris MG.** New antineoplastic agents in lung cancer. *Cancer Treat Res* 1995;72:323.
268. **Heidelberger C, Chandhari NK, Dannenberg P, et al.** Fluorinated pyrimidines: a new class of tumor inhibitory compounds. *Nature* 1957;179:663.
269. **Grem JL. 5-Fluoropyrimidines.** In: **Chabner BA, Longo DL, eds** *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, ed 2. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:149.

270. **Sapti DV, McHenry CS, Raines RT, Ivanetich KM.** Kinetics and thermodynamics of the interaction of 5-fluoro-2'-deoxyuridylate and thymidylate synthase. *Biochemistry* 1987;26:8606.
271. **Ohno Y, Spriggs D, Matsukage A, Ohno T, Kufe D.** Effects of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine incorporation on elongation of specific DNA sequences by DNA polymerase beta. *Cancer Res* 1988;48:1494.
272. **Mikita T, Beardsley GP.** Functional consequences of the arabinosylcytosine structural lesion in DNA. *Biochemistry* 1988;27:4698.
273. **Ross DD, Cuddy DP, Cohen N, Hensley DR.** Mechanistic implications of alterations in HL-60 cell nascent DNA after exposure to 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992;31:61.
274. **Ho DHW, Frei E III.** Clinical pharmacology of 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Clin Pharmacol Ther* 1971;12:944.
275. **Hitchings GH, Elion GB.** The chemistry and biochemistry of purine analogs. *Ann NY Acad Sci* 1954;60:195.
276. **Elion GB.** Biochemistry and pharmacology of purine analogs. *Fed Proc* 1967;26:896.
277. **Hande KR, Garrow GC.** Purine antimetabolites. In: Chabner BA, Longo DL, eds. *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996:235.
278. **Tarnowski GS, Stock CC.** Chemotherapy studies on the RC and S790 mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* 1958;18:1.
279. **Bolin RW, Robinson WA, Sutherland J, et al.** Busulfan versus hydroxyurea in long term therapy of chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1982;50:1683.
280. **Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al.** Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res* 1990;50:4417.
281. **Glover AB, Leyland-Jones B.** Biochemistry of azacitidine: a review. *Cancer Treat Rep* 1987;71:959.

282. **Gabbara S, Bhagwat AS.** The mechanism of inhibition of DNA (cytosine-5)-methyltransferases by 5-azacytosine is likely to involve methyl transfer to the inhibitor. *Biochem J* 1995;307:87.
283. **Johns HE, Cunningham JR.** The physics of radiology. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1977.
284. **De Vita, V. Hellman, S. Rosenberg, S.** Cancer. Principios y Práctica de Oncología. Editorial Médica Panamericana. 5ta edición. España. 1997. pp 307 – 320
285. **DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.** Biologic therapy of cancer. Philadelphia: JB Lippincott. 1995:1.
286. **De Vita, V. Hellman, S. Rosenberg, S.** Cancer. Principios y Práctica de Oncología. Editorial Médica Panamericana. 5ta edición. España. 1997. pp 250 – 265
287. **Young HH.** The cure of cancer of the prostate by radical perineal prostatectomy (prostate- seminal vesiculectomy): history, literature, and statistics of Young's operation. *J Urol* 1945;53:188.
288. **Belt E, Ebert C, Surber A, Jr.** A new anatomic approach in perineal prostatectomy. *J Urol* 1939;41:482.
289. **Walsh PC.** Radical prostatectomy: a procedure in evolution. *Semin Oncol* 1994;21:662.
290. **Walsh PC.** Radical retropubic prostatectomy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's textbook of urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:2865.
291. **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492.
292. **Stamey MD, McNeal JE.** Adenocarcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al, eds. *Campbell's urology*, ed 6. Philadelphia: WB Saunders, 1992:1185.
293. **Hinman F Jr.** In: *Atlas of urologic surgery*. Philadelphia: WB Saunders, 1989:356.

294. **Walsh PC.** Radical prostatectomy: a procedure in evolution. *Semin Oncol* 1994;21:662.
295. **Fowler F Jr., Barry MJ, Lu-Yao G, et al.** Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the national Medicare experience: 1988-1990 (updated June, 1993). *Urology* 1993;42:622.
296. **Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, et al.** An assessment of radical prostatectomy: time trends, geographic variation, and outcomes. *JAMA* 1993;269:2633.
297. **Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA.** Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate: a report of 15 years experience. *Radiology* 1973;106:407.
298. **Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al.** Localized carcinoma of the prostate (stage T1b, T2, and T3): review of management with radiation therapy. *Cancer* 1993;72:156.
299. **Hanks GE, Asbell S, Kroll KM, et al.** Outcome for lymph node dissection negative T1-b, T2(a-2b) prostate cancer treated with external beam therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1099.
300. **Hanks GE.** External beam radiation therapy for prostate cancer: still the gold standard. *Oncology* 1992;6:79.
301. **Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, et al.** Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol* 1994;152:1775.
302. **Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al.** Localized carcinoma of the prostate (stage T1b, T2, and T3): review of management with radiation therapy. *Cancer* 1993;72:156.
303. **Kuban DA, EL-Mahdi AM.** Local control after radiation for prostatic carcinoma: significance and assessment. *Sem Rad Oncol* 1993;3:221.
304. **Zelefsky MJ, Leibel SA, Kutcher GJ, et al.** The feasibility of dose escalation with three-dimensional conformal radiotherapy in patients with prostatic carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995;1:142.

305. **Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, et al.** Conformal static field radiation therapy of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:485.
306. **Kuban DA, EL-Mahdi AM, Schellhammer PF.** I-125 interstitial implantation for prostate cancer. What have we learned in 10 years? *Cancer* 1989;69:2515.
307. **Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al.** The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with <sup>125</sup>I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:537.
308. **Blasko JC, Ragde H, Grimm PD.** Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications. *Scand J Urol Nephrol* 1991;(Suppl 137):113.
309. **Anderson LL.** Plan optimization and dose evaluation in brachytherapy. *Semin Rad Oncol* 1993;3:290.
310. **Wallner K, Roy J, Harrison L.** Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:465.
311. **Wallner K, Roy J, Harrison L.** Tumor control and morbidity following transperineal I-125 implantation for stage T1-T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:449.
312. **Zippe CD.** Cryosurgical ablation for prostate cancer: a current review. *Semin Urol* 1995;13:148.
313. **Miller RJ, Cohen JK, Merlotti LA.** Percutaneous transperineal cryosurgical ablation of the prostate for the primary treatment of clinical stage C adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994;44:170.
314. **Bahn DK, Lee F, Solomon MH, et al.** Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. *Radiology* 1995;194:551.
315. **Isaacs JT.** The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate* 1984;5:1.

316. **McConnell JD.** Physiologic basis of endocrine therapy for prostatic cancer. *Urol Clin North Am* 1991;18:1.
317. **Waxman J, Man A, Hendry WF, et al.** Important of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* 1985;291:1387.
318. **Sogani PC, Vagaiwala MR, Whitmore WF, Jr.** Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54:744.
319. **McLeod DG, Kolvenbag GJCM.** Defining the role of antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Urology* 1996;47:85.
320. **Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, et al.** Single-agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995;46:849.
321. **Blackard CE, Doe RP, Mellinger GT, et al.** Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer* 1970;26:249.
322. **Cox RL, Crawford ED.** Estrogens in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 1995;154:1991.
323. **Walsh PC, Donker PJ.** Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128:492.
324. **Benedict WF, Xu HJ, Takahashi R.** The retinoblastoma gene: its role in human malignancies. *Cancer Invest* 1990;8:535.
325. **Sheridan VR, Tew KD.** Mechanism based chemotherapy for prostate cancer. In: Isaacs JT, ed. *Prostate Cancer*. Cold Spring Harbor Press 1991:239.
326. **Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al.** Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial endpoint in hormone-refractory prostatic cancer. *J Urol* 1992;147:931.

327. **Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al.** Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:1754.
328. **Amato RJ, Ellerhorst J, Bui C, et al.** Estramustine and vinblastine for patients with progressive androgen-independent adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol* 1995;1:168.
329. **Hudes GR, Nathan FE, Khater C, et al.** Paclitaxel plus estramustine in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1995;(Suppl 12):41.
330. **Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al.** Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12:2005.
331. **Imamura S, Hirayama T, Arai T, Takao K, Misaki H.** An Enzymatic method using 1,2. Diglyceride for pancreatic lipase test in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 1126.
332. **Lorentz K.** Routine  $\alpha$ -amylase assay using protected 4-nitrophenyl-1,4- $\alpha$ -D-maltoheptaoside and a novel  $\alpha$ -glucosidase. *Clin Chem* 2000;46:644-649.
333. **Pelleymounter, M.A., et. al.** Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science*. 269:540-543, 1995.
334. **Maffei, M., et. al.** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med*. Vol. 1, 11:1155-1611, 1995.
335. **Ma, Zhongmin, et al.** Radioimmunoassay of leptin in human plasma. *Clinical Chemistry*. 42:942-946, June, 1996.
336. **Wang, MC, et. al.** Purification of human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17:159 – 36.
337. **Carcoforo P, Soliani G, Maestroni U, Donini A, Inderbitzin D, Hui TT, Lefor A, Avital I, Navarra G.** Octreotide in the treatment of lymphorrhea after axillary node dissection: a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 365-369
338. **Strowski MZ, Kohler M, Chen HY, Trumbauer ME, Li Z, Szalkowski D, Gopal-Truter S, Fisher JK, Schaeffer JM, Blake AD, Zhang BB, Wilkinson HA.**

Somatostatin receptor subtype 5 regulates insulin secretion and glucose homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2003 Jan;17(1):93-106.

### 13. Anexos

**Hoja de Recolección de Datos.**

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Talla: \_\_\_\_\_

Índice de Masa Corporal: \_\_\_\_\_

Gammagrama óseo: \_\_\_\_\_

Sustancia	Tomas control		Infusión de solución fisiológica 0.9%					Infusión de Octreotido. (0.56 µg / min)						
	A	B	Tiempo (minutos).											
			30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
Leptina (pg / ml)														
Amilasa (U / L)														
Lipasa (U / L)														
PSA (ng / ml)			NO SE CUANTIFICAN					NO SE CUANTIFICAN						

## Carta de consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación clínica.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado “ EFECTO DE UN ANÁLOGO DE SOMATOSTATINA ( OCTREOTIDE ) SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE LEPTINA, AMILASA Y LIPASA PANCREÁTICA EN PACIENTES CON CANCER AVANZADO DE LA PRÓSTATA ( Estadio D- 2), registrado en el comité local de investigación con el número\_\_\_\_\_.

El objetivo del estudio es determinar los niveles séricos de Leptina, Amilasa y Lipasa pancreáticas en muestras de sangre de pacientes con cáncer avanzado de la próstata Estadio D-2, sin tratamiento previo. Se me ha explicado que mi participación consistirá en la aceptación de la toma de muestras de sangre cada 30 minutos por espacio de 6 horas, tiempo estimado para la conclusión de la dinámica.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. El investigador se a comprometido a informarme oportunamente sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán acabo, explicando todos los riesgos y beneficios así como cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en el momento que lo considere conveniente sin que ello afecte mi atención médica en el instituto. También, se me a garantizado el anonimato en presentaciones y publicaciones científicas, así como el derecho de saber los resultados derivados del estudios de manera veraz.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Dr. Manuel Vadillo Buenfil.  
Investigador principal

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo