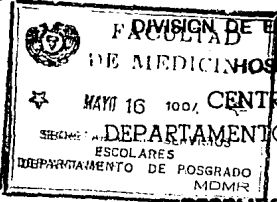


11213
12



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



**RESPUESTA CLINICA, BIOQUIMICA Y
GAMMAGRAFICA CON KETOCONAZOL EN
PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA
AVANZADO ORQUIDECTOMIZADOS Y CON
RECIDIVA TUMORAL MANEJADOS O NO
PREVIAMENTE CON OTRO FARMACO**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DR. HORACIO SANCHEZ QUIROZ



MEXICO, D. F.,

FEBRERO DE 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

David González Bárcena

Dr. David González Bárcena
Profesor Titular del curso de
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

(Handwritten mark)

ASESORES

DR. MANUEL VADILLO BUENFÍL.
DR. PEDRO TORRES AMÉRIZ



hospital de especialidades

**DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA**

*Dedico este trabajo a mis
Padres por su incondicional
apoyo durante mi formación,
como persona y como médico.*

*Agradesco al Dr. Pedro Torres
Ambriz su valiosa asesoría en
la realización de mi tesis.*

A mis compañeros de residencia:

Dra. Laura Elizabeth García de León

Dr. Hechai Santillán Cruz

Dr. Juan José Guerrero López

Dr. Mario Eduardo Martínez Sánchez

Mucha Suerte

*A todos los médicos adscritos
al Departamento Clínico de
Endocrinología y al Dr. David
González Bárcena.*

*Gracias por todo el conocimiento
aportado*

INDICE

<i>Dedicatorias</i>	2
<i>Indice</i>	6
<i>Resumen</i>	7
<i>Objetivo</i>	8
<i>Antecedentes Científicos</i>	9
<i>Planteamiento del Problema</i>	15
<i>Variables</i>	16
<i>Hipótesis</i>	20
<i>Diseño Experimental y Tipo de Estudio</i>	21
<i>Material y Métodos</i>	22
<i>Criterios de Inclusión, No Inclusión y Exclusión</i>	23
<i>Metodología</i>	24
<i>Análisis Estadístico</i>	25
<i>Consideraciones Éticas</i>	26
<i>Resultados</i>	27
<i>Tablas, Gráficas y Figuras</i>	34
<i>Discusión</i>	59
<i>Conclusiones</i>	62
<i>Bibliografía</i>	63

RESUMEN

El cáncer prostático es la segunda causa de muerte en los hombres y es andrógeno-dependiente en la mayoría de los casos. El ketoconazol, un derivado sintético imidazólico, bloquea la síntesis de andrógenos tanto de origen testicular como de origen suprarrenal y posee un efecto directo antitumoral en las células prostáticas *in vitro*. El presente estudio fue diseñado para establecer la respuesta clínica, hormonal y gammagráfica con ketoconazol a dosis de 400 mg al día en ocho pacientes con carcinoma prostático orquidectomizados, quienes presentaron escape tumoral después de una respuesta inicial con orquidectomía sola o con otro fármaco. Su promedio de edad fue de 69.12 años y todos se encontraron en estadio D2. Antes y cada cuatro semanas después de iniciado el tratamiento se realizaron: examen clínico (prostatismo, peso, dolor óseo), rastreo óseo gammagráfico, pruebas de función hepática, determinaciones séricas de fosfatasa ácida total y fracción prostática, testosterona total, hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH). Se observó en todos los pacientes un decremento en el dolor óseo, así como en los signos de prostatismo y estabilización del peso en la mayoría de ellos. Antes del tratamiento, la fosfatasa ácida y la fracción prostática estuvieron elevadas en todos los pacientes y hubo una disminución progresiva en los primeros meses de tratamiento. La testosterona disminuyó a valores no detectables en la mayoría de los pacientes. Las gonadotropinas se mantuvieron elevadas al principio y al final del tratamiento. La función hepática no se alteró, las lesiones metastásicas desaparecieron en cuatro pacientes y no hubo efectos secundarios indeseables.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue demostrar la eficacia clínica, bioquímica y gammagráfica del ketoconazol en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado orquidectomizados y con recidiva tumoral manejados o no con otro fármaco.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La próstata es una glándula que participa en la función sexual del hombre y es afectada por estímulos hormonales y puede transformarse en tejido neoplásico por diversos factores como la infección retrógrada. El cáncer de la próstata es la enfermedad maligna más común en hombres y ocupa la segunda causa de muerte relacionada con cáncer. El diagnóstico de la enfermedad ocurre casi siempre cuando ya hay metástasis, por lo que la mortalidad en el 50% de los casos ocurre a los 30 meses y en el 80% a los 5 años del diagnóstico. El principal sitio de metástasis es a tejido óseo predominantemente en columna dorsolumbar.

Se ha observado tendencia familiar en casos de cáncer prostático, pero no se ha reportado la existencia de marcadores cromosómicos o deleciones; en estudios clínicos y experimentales donde se provocaron tumores prostáticos, los oncogenes ras y myc se vieron involucrados. Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la testosterona ejerce un efecto promotor de crecimiento en las células tumorales, las cuales, tienen receptores a andrógenos. Los tumores que tienen importancia clínica se desarrollan principalmente en la zona periférica de la próstata, la cual es palpable por examen rectal. Los datos clínicos más comunes resultan de la obstrucción del tracto urinario debido a crecimiento prostático y la urgencia, nicturia, frecuencia y tenesmo son los síntomas más comunes de crecimiento prostático y obstrucción vesical (1-4).

La importancia de establecer un grado histopatológico en la enfermedad maligna fue reconocida desde 1926 y en el caso del cáncer prostático existen

varias clasificaciones cuyo principal objetivo es el de poder hacer una correlación entre el grado histológico y la sobrevida esperada. La clasificación más importante es la de Gleason que se basa en el grado de diferenciación glandular y patrón de crecimiento tumoral, sin embargo, se recomienda utilizarla junto con otra clasificación. Los grados histológicos contemplados por la clasificación de Gleason son:

Gleason I y II= adenocarcinoma bien diferenciado.

Gleason III= adenocarcinoma moderadamente diferenciado

Gleason IV y V= adenocarcinoma pobremente diferenciado

o lesión anaplásica (5).

También se considera de gran importancia establecer la etapa clínica para fines terapéuticos y resultados clínicos, siendo la clasificación de Withmor de gran utilidad:

Etapa A1= lesión microscópica focal.

Etapa A2= lesión microscópica difusa.

Etapa B1= lesión macroscópica, limitada a un lóbulo menor o igual a 1.5 cm.

Etapa B2= lesión macroscópica en ambos lóbulos mayor de 1.5 cm.

Etapa C1= lesión extracapsular, localizada y menor de 70 grs.

Etapa C2= lesión extracapsular, fija a pared pélvica y con peso de más de 70 grs.

Etapa D1= lesión metastásica confinada a pelvis.

Etapa D2- lesión metastásica extrapélvica (4).

En el abordaje diagnóstico de los pacientes con cáncer de próstata, el examen rectal constituye el primer paso, seguido del ultrasonido transrectal independientemente de los niveles de antígeno prostático específico (PSA), y finalmente la realización de una biopsia que confirmará o descartará el diagnóstico (5- 6). El tratamiento será diferente para cada etapa clínica en particular. Para las formas localizadas (estadios A y B) son dos los tipos de manejo: prostatectomía radical y radioterapia; para los estadios C y D: hormonoterapia, ésta se basa en el concepto de que el cáncer de la próstata es andrógeno-dependiente en la mayoría de los casos y el manejo convencional en estadios avanzados está orientada a reducir los niveles de andrógenos circulantes; la idea de manipulación hormonal en el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata es privar a las células tumorales de los andrógenos o de sus productos; aunque el andrógeno más importante, la testosterona, es de origen testicular existen cantidades relativamente pequeñas de andrógenos (androstenediona y dehidroepiandrosterona) que son producidas por las glándulas suprarrenales, siendo débiles en comparación con la testosterona o dehidrottestosterona; su contribución en el crecimiento de células tumorales prostáticas en presencia o ausencia de testosterona es incierta (7-8).

En el pasado, el manejo de elección era con orquidectomía o estrogenoterapia, la primera ocasionaba secuelas psicológicas y la segunda aumentaba el riesgo para complicaciones cardiovasculares, entre otras. A pesar

de lo anterior los pacientes tenían un periodo de remisión de su enfermedad de tiempo variable para posteriormente caer en recidiva tumoral por lo que otras alternativas surgieron para tratar la falla al tratamiento hormonal primario o cuando ocurría recidiva tumoral, todas ellas actualmente en desuso por su poca efectividad, por ejemplo: la hipofisectomía, que sólo mejoraba el dolor óseo; la suprarrenalectomía quirúrgica o médica, con más efectos secundarios adversos que benéficos; los antiestrógenos, como el tamoxifén, muy poco efectivos; los antiandrógenos como el acetato de ciproterona y la flutamida con resultados en general aceptables (9). La quimioterapia citotóxica, principalmente con el empleo con agentes como la ciclofosfamida y el 5-fluoruracilo, han sido utilizado con menor éxito. En la actualidad, el uso de análogos agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), marca la pauta en el tratamiento ideal en los pacientes con cáncer prostático por su capacidad de bloquear el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y, consecuentemente, disminuir la estimulación hormonal a la próstata.

En la actualidad, la búsqueda de alternativas en el manejo hormonal del cáncer prostático, que comenzó hace más de 50 años, está encaminada hacia los casos en que ocurre escape tumoral después de un periodo de remisión con el manejo primario. Un medicamento de utilidad en el manejo del carcinoma prostático avanzado es el ketoconazol. Es un derivado sintético imidazólico usado como agente antimicótico y que interfiere con el sistema enzimático dependiente del citocromo P-450 involucrado en la esteroidogénesis, ya que el nitrógeno libre del anillo imidazólico se une al hierro del grupo hemo de la

protoporfirina impidiendo así su unión con el oxígeno y anulando la acción de estas enzimas (10-11). Las enzimas que se ven así afectada por este medicamento son: la 11-beta hidroxilasa y la 17-20 liasa en suprarrenales y la 17-20 liasa en testículos y en estudios hechos en humanos ha demostrado ser un potente inhibidor la síntesis de andrógenos de origen testicular y suprarrenal (12-14).

También se le ha encontrado efecto citotóxico directo sobre células tumorales. Eichenberger y colaboradores demostraron que el ketoconazol causa más del 90% de supresión en el crecimiento tumoral a concentraciones plasmáticas iguales o mayores a 10 mcg/ml, como consecuencia del daño en la síntesis de proteínas o por pérdida de las mismas de las membranas celulares deficientes en colesterol. En altas dosis suministradas en humanos (1200 mg al día), el ketoconazol disminuye rápidamente la testosterona sérica a valores de castración (testosterona sérica menor de 3 ng/ml) con una administración frecuente, lo cual, induce remisión clínica (15). Cuando se usó en pacientes previamente orquidectomizados tuvo eficacia como tratamiento de segunda línea (16). El ketoconazol comparte con la orquidectomía la capacidad de reducir rápidamente el dolor óseo y mejorar los síntomas urinarios y es más seguro que el dietilestilbestrol en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En contraste con los análogos agonistas de LH-RH no provoca una exacerbación al inicio del tratamiento. La ablación total de andrógenos que se logra con el ketoconazol es más útil que la ablación testicular sola. Finalmente, el efecto supresor en la síntesis de andrógenos perdura con la administración prolongada de este fármaco y es reversible al suspenderlo. La

utilidad del ketoconazol ya ha sido probada en pacientes con cáncer de próstata en el Departamento Clínico de Endocrinología de nuestro hospital desde hace poco más de una década; la respuesta clínica ha sido valorada en pacientes sin orquidectomía demostrándose mejoría en el estado general, disminución en los niveles de marcadores tumorales y testosterona, aunque la dosis evaluada ha sido más alta (600 mg al día). Recientemente, fueron utilizadas altas dosis en pacientes sin manejo previo, con franco deterioro y considerados "fuera de tratamiento médico", presentando una respuesta clínica impresionantemente favorable al cabo de las primeras semanas de tratamiento (datos no publicados). Actualmente, es la terapia de elección en los pacientes que hemos manejado con análogos de LH-RH y presentan recidiva tumoral, mostrando nuevamente disminución en los marcadores tumorales.

PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

En el manejo hormonal del cáncer de próstata es indispensable mantener los niveles de testosterona bajos lo que se logra con la orquidectomía, sin embargo, después de un periodo de remisión variable, ocurre recidiva tumoral, por lo tanto, la decisión de cuál opción terapéutica es la más adecuada se torna en un reto para el clínico. Estudios realizados con ketoconazol en humanos han demostrado descenso en los niveles de testosterona con dosis de 200 mg desde las primeras dos horas de administración, manteniéndose el efecto por espacio de 6 a 8 horas y, entre 12 y 24 horas después, la testosterona retorna a valores basales. Esto constituye su efecto a nivel testicular pero, también en las glándulas suprarrenales se ha demostrado acción inhibitoria en la síntesis de andrógenos, sin embargo, varía la dosis con la que se puede lograr dicha acción, ya que en estudios in vitro se ha observado disminución en la producción de esteroides ante el estímulo con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a concentraciones tan bajas de ketoconazol de 0.1 mcg/ml. La utilidad de este medicamento en el manejo de pacientes con cáncer prostático avanzado se ha visto sólo con altas dosis principalmente mejorando el dolor óseo y normalizando la fosfatasa ácida, sin embargo, no existen estudios donde se hayan empleado dosis bajas de ketoconazol y no se ha establecido su papel como tratamiento coadyuvante ante la falla del manejo primario en pacientes con cáncer de próstata avanzado.

¿ Es el ketoconazol eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado, orquidectomizados y con recidiva tumoral clínica, bioquímica y gammagráficamente manejados o no previamente con otros fármacos ?

VARIABLES

Independientes:

1. *Pacientes con cáncer de próstata avanzado, orquidectomizados y con recidiva tumoral clínica, bioquímica y gammagráficamente.*
2. *Dosis de ketoconazol.*

Dependientes:

1. *Dolor óseo.*
2. *Prostatismo.*
3. *Pérdida de peso*
4. *Metástasis óseas.*
5. *Testosterona total.*
6. *Marcadores tumorales.*

*Definición de variables**Independientes*

1. *Pacientes con cáncer de próstata: son los enfermos orquidectomizados que se encuentran en estadio D2 y con recidiva tumoral clínica, bioquímica y gammagráficamente manejados o no durante su recidiva con otro fármaco diferente al ketoconazol y con un año o menos de remisión.*

2. *Ketoconazol*: es un derivado sintético imidazólico, con actividad antimicótica de amplio espectro y bloquea la síntesis de andrógenos de origen testicular y suprarrenal y la dosis que se evalúa es de 400 mg al día por vía bucal.

Dependientes.

1. *Dolor óseo*: sintoma de afección ósea, descrito como leve, moderado o severo.

2. *Prostatismo*: conjunto de signos y síntomas urinarios secundarios al daño prostático y que comprenden, según la escala por puntos de Royarsky (15), lo siguiente:

<i>SINTOMAS OBSTRUCTIVOS</i>	<i>PUNTOS</i>
<i>Disminución de flujo urinario</i>	<i>3</i>
<i>Pujo</i>	<i>3</i>
<i>Tenesmo</i>	<i>3</i>
<i>Intermitencia</i>	<i>3</i>
<i>Goteo terminal</i>	<i>3</i>
<i>Vaciamiento vesical incompleto</i>	<i>3</i>
<i>Total</i>	<i>18</i>

SINTOMAS IRRITATIVOS	PUNTOS
Frecuencia	3
Nicturia	3
Urgencia	3
Total	9

La presencia de un síntoma indica 3 puntos y su ausencia cero puntos. La máxima cantidad de puntos posible es de 27.

3. Pérdida de peso: déficit ponderal considerado como un descenso en el índice de masa corporal independiente del sobrepeso o falta de peso del paciente.

4. Metástasis óseas: lesiones cancerosas en el tejido óseo de origen prostático, valoradas como imágenes gammagráficas con mayor concentración de un radiotrazador específico: metileno difosfonato marcado con tecnecio 99 (MDP Tc 99m). Se consideró la presencia o ausencia de dichas imágenes.

5. Testosterona total: andrógeno más importante en el hombre, sintetizado principalmente en testículos (90%) y en suprarrenales. La testosterona total está unida a una globulina transportadora específica (SHBG) y sus valores normales son de 3 a 10 ng/ml. Se

consideraron los niveles de castración como menores de 3 ng/ml.

6. *Marcadores tumorales: sustancias producidas por el tejido prostático: fosfatasa ácida total y su fracción prostática determinados por la técnica enzimática de Anderson cuyos valores séricos elevados indican actividad tumoral y sus rangos normales son: fosfatasa ácida: 0.13-0.63 U/L y fracción prostática: 0-0.15 U/L.*

HIPOTESIS

El ketoconazol es eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata avanzado orquidectomizados y con recidiva tumoral clínica, bioquímica y gammagráficamente, manejados o no previamente con otros fármacos.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y TIPO DE ESTUDIO

Revisión de casos. Restrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional.

Area: clínica.

MATERIAL Y METODOS

Universo de trabajo

Trece pacientes con cáncer de próstata orquidectomizados, en estadio D2 y con recidiva tumoral, que recibieron tratamiento con ketoconazol, captados de 1982 a 1993 en el Departamento Clínico de Endocrinología provenientes del Departamento Clínico de Urología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza".

Muestra

Se eligieron ocho pacientes en quienes se utilizó el ketoconazol a dosis de 400 mg al día por evidencia clínica, bioquímica y gammagráfica de recidiva tumoral. Se excluyeron cinco pacientes por no reunir los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. *Pacientes con cáncer de próstata orquidectomizados, en estadio D2 y con recidiva tumoral, clínica, bioquímica y gammagráficamente.*
2. *Manejados con ketoconazol 400 mg al día.*
3. *Con tratamiento o no previo al uso del ketoconazol con otro fármaco.*

Crterios de no inclusión

1. *Ausencia de expediente clínico.*

Crterios de exclusión.

1. *Abandono del tratamiento con ketoconazol.*
2. *Incremento de la dosis de ketoconazol por arriba de 400 mg al día.*
3. *Uso de otro medicamento junto con el ketoconazol para el manejo de la recidiva tumoral.*

METODOLOGIA

Se analizaron los expedientes clínicos de trece pacientes con cáncer de próstata orquidectomizados, en estadio M2 y con evidencia de recidiva tumoral clínica, bioquímica y gammagráficamente, vistos de 1982 a 1993 en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" y se obtuvieron de ellos: edad al momento del diagnóstico, fecha del diagnóstico, de la orquidectomía y del inicio del ketoconazol, así como la dosis, grado histopatológico y etapa clínica. Los datos fueron tabulados individualmente donde se incluyeron: número de paciente, edad, grado histopatológico, prostatismo, dolor óseo, peso, valores séricos de marcadores tumorales, pruebas de función hepática, fechas de orquidectomía y de evaluación. El prostatismo fue clasificado según los datos obtenidos del expediente clínico asignándole un valor numérico según la escala para prostatismo de Boyarsky. Las determinaciones séricas de testosterona total fueron cuantificadas por radioinmunoanálisis ("Diagnostic Products Corporation" Los Angeles, CA) y la fosfatasa ácida y fracción prostática por la técnica enzimática de Anderson (Merckotest, Diagnostica Merck, Alemania). Las transaminasas hepáticas fueron analizadas por técnica enzimática colorimétrica (Reagents Applications, Inc. San Diego. CA). Todo el análisis se realizó antes y después del uso de ketoconazol. Fueron analizados los gammagramas óseos existentes antes y después del ketoconazol cuando hubo cambios importantes, los cuales se realizaron con la administración de MDP Tc 99m con una dosis de 30 mCi intravenosa y con la obtención de imágenes planares con una cámara de centelleo con computadora integrada (Siemens, Alemania). La información fue integrada en una tabla donde se incluyeron a los que reunieron los criterios de inclusión.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva. Los resultados son presentados en tablas y gráficas. Se utilizó la ecuación para desviación estándar en las determinaciones de testosterona total.

CONSIDERACIONES ETICAS

El manejo de la información es confidencial y no requirió consentimiento informado, pero el estudio fue conducido de acuerdo a los principios de la segunda declaración de Helsinki para investigación médica en humanos y de la Ley General de salud.

RESULTADOS

De los 13 pacientes con cáncer de próstata avanzado, 5 se excluyeron por falta de expediente clínico.

Respuesta clínica. El promedio de edad de los pacientes fue de 69.1 años con un rango de 56 a 84 años. Todos fueron diagnosticados histológicamente con la clasificación de Gleason de la siguiente forma: dos pacientes con grado II; un paciente con grado III, uno con grado V y otro con grado VI y finalmente tres pacientes con grado VII. A todos se les realizó biopsia transuretral antes de la orquidectomía para confirmar el diagnóstico. Todos los pacientes se encontraron en estadio D2 corroborado por la presencia de actividad metastásica ósea a través de rastreo óseo gammagráfico. Cinco de los pacientes recibieron tratamiento diferente al ketoconazol después de la orquidectomía. El paciente número 1 recibió estrógenos naturales conjugados a dosis de 0.625 mg cada 8 horas después de un año de la orquidectomía por falta de respuesta a ésta y durante 4 años. Al año de haber iniciado estrógenos, se le agregó dexametasona a dosis de 1 mg cada 8 horas también por falta de respuesta a la combinación orquidectomía más estrógenos que suspendió tres años después por persistencia de actividad tumoral. El paciente número 2 fue manejado inicialmente con análogo de LH-RH, de tipo agonista DTRP-6 LH-RH de depósito (microcápsulas) y posteriormente con 100 mcg cada 24 horas por vía subcutánea durante 3 años. El paciente número 3 también recibió tratamiento posterior a la orquidectomía con estrógenos naturales conjugados a dosis de 0.625 mg cada 24 horas durante dos años por escape tumoral y luego dexametasona por persistencia de actividad tumoral, a dosis de 1 mg cada 8

horas y también por dos años. El paciente número 6 recibió manejo inmediatamente después de la orquidectomía con flutamida a dosis de 250 mg cada 8 horas dado que sus condiciones clínicas eran precarias y sólo durante un mes antes del empleo del ketoconazol. Finalmente, el paciente número 7 también fue manejado con flutamida a razón de 250 mg cada 8 horas durante 3 meses aparentemente por franco deterioro de su estado clínico (tabla 1). Los pacientes número 4, 5 y 8 no recibieron manejo farmacológico previo al uso del ketoconazol.

En siete pacientes la orquidectomía se realizó como tratamiento de primera elección junto con la resección transuretral de la próstata y sólo en el paciente número 2 se llevó a cabo tratamiento de primera elección con un análogo agonista de la LH-RH (DTRP-6 LH-RH de depósito) que por progresión de la enfermedad, se sometió a resección transuretral de la próstata después de dos años del manejo primario y un año después se le efectuó orquidectomía por persistencia de marcadores tumorales elevados con franca sintomatología urinaria.

El tiempo de remisión de los pacientes con orquidectomía sola y con otro fármaco fue variable, pero en el momento del escape tumoral se les inició tratamiento con ketoconazol a dosis de 400 mg al día. En la gráfica 1 se observa el tiempo de remisión con orquidectomía más otro fármaco (lado izquierdo de la gráfica) y orquidectomía más ketoconazol (lado derecho). Se puede notar que los pacientes 1 y 3 llevan el mayor tiempo de remisión con 6 y 7 años respectivamente. En la gráfica 2 se presenta el tiempo de remisión con ketoconazol en los 3 pacientes que no recibieron otro fármaco después de la

orquidectomía. El paciente número 4 con sólo dos meses de remisión con orquidectomía sola y cuatro años con ketoconazol más orquidectomía; el paciente número 5 con once años de remisión con orquidectomía sola y 3 años con ketoconazol y el paciente número 8, en el que el mismo mes de la orquidectomía se le inició manejo con ketoconazol con el que lleva de remisión 2 años.

Todos los pacientes presentaron datos francos de prostatismo al momento de la recidiva tumoral, pero posterior al uso del ketoconazol (al momento de la evaluación del expediente) se encontró que en seis de ellos el prostatismo desapareció: de cuatro pacientes con 27 puntos, dos de ellos tuvieron desaparición total de síntomas urinarios, uno bajó a 9 puntos predominando los síntomas obstructivos y otro descendió a 3 puntos después del tratamiento persistiendo los síntomas irritativos; dos pacientes con 24 puntos antes del ketoconazol presentaron mejoría total en la sintomatología después del manejo; y dos pacientes con 21 y 18 puntos respectivamente antes del ketoconazol mejoraron totalmente después del tratamiento (tabla 2). La disminución en todos los casos de la sintomatología urinaria fue gradual. En seis pacientes (75%) hubo ataque al estado general, manifestado principalmente por pérdida de peso, la cual fue más evidente en el momento de la recidiva tumoral con índices de masa corporal menores a 20 kg/m² superficie corporal y al momento de la evaluación el 100% de los pacientes recuperó peso a valores ideales para su talla (tabla 3). Otra manifestación clínica de recidiva tumoral fue el dolor óseo, el cual estuvo presente en la totalidad de los pacientes antes del ketoconazol y en el 75% de ellos desapareció después del tratamiento; sólo los pacientes 2 y 5 permanecieron con dolor óseo moderado y leve respectivamente,

pero respecto al dolor que presentaron en el momento de la recidiva, hubo mejoría (tabla 4).

Respuesta bioquímica. En la tabla 5 se observan los valores séricos de testosterona total en los ocho pacientes antes, al momento de la recidiva, y durante el seguimiento a través de los años con ketoconazol. El paciente número 1 con valores no demostrables con el uso combinado de estrógenos más dexametasona, pero en el momento de la recaída se elevó la testosterona a 0.45 ± 0.07 ng/ml iniciándose el ketoconazol y durante el seguimiento a través de 6 años se mantuvo en valores no demostrables; el paciente número 2 con 2.97 ± 0.22 ng/ml con el uso de análogo de LH-RH se eleva en el momento del escape a 3.7 ± 0.82 ng/ml iniciándose el ketoconazol y ocurrió un descenso durante el primer año de uso de ketoconazol a 0.11 ± 0.25 ng/ml, en el segundo año a 0.04 ± 0.15 y a valores no demostrables al tercer año. El paciente número 3 con el uso dexametasona, presentaba valores de testosterona no demostrables, se elevó a 1.22 ± 0.09 en el momento de la recidiva tumoral y se mantuvo en cifras no demostrables a través de 7 años de uso de ketoconazol. El paciente número 4 con testosterona no demostrable con orquidectomía sola, se elevó a 0.67 ± 0.59 ng/ml en la recidiva y bajó nuevamente a valores no demostrables durante el primer año, hubo un leve incremento en el segundo y tercer año de tratamiento: 0.6 ± 0.08 y 0.07 ± 0.06 ng/ml respectivamente para mantenerse no detectable la testosterona en los últimos 2 años. El paciente número 5 con testosterona no demostrable con orquidectomía sola, se elevó a 1.12 ± 1.3 al momento del escape tumoral y en los tres años de manejo con ketoconazol se mantuvo no demostrable. El paciente número 6 con el uso de flutamida se encontró con 0.03 ± 0.01 ng/ml de testosterona, elevándose a 0.22 ± 0.1 al

momento de la recidiva y al primer año de tratamiento con ketoconazol bajó a valores no demostrables. El paciente número 7 que también recibió manejo previo con flutamida tenía 0.07 ± 0.07 ng/ml de testosterona con este fármaco, al momento del escape tumoral se elevó a 0.18 ± 0.05 , descendió a valores no demostrables el primer año y se ha elevado en el último año de tratamiento a 0.24 ± 0.04 , sin embargo aún en límites de castración. Finalmente el paciente número 8 con una testosterona de 0.18 ± 0.06 con orquidectomía sola, se elevó hasta 6.32 ± 0.89 al momento de la recidiva y descendió en el primer año con el empleo de ketoconazol a 0.13 ± 0.08 y en el segundo año un leve incremento a 0.14 ± 0.04 ng/ml de testosterona.

En las gráficas 3 y 4 están los niveles de las gonadotropinas antes y después del empleo de ketoconazol y como se puede observar, desde antes del uso del ketoconazol se encontraron en valores elevados, lo cual se explica por la orquidectomía previa.

También se observó descenso en los niveles de marcadores tumorales. En cuento a la fosfatasa ácida, el valor promedio de los 8 pacientes antes de la recidiva tumoral fue de 0.71 U/L; al momento de la recidiva tumoral fue de 1.09 U/L demostrándose el papel de la fosfatasa ácida como marcador tumoral. El descenso al primer mes de tratamiento en promedio fue de 0.86 U/L, a los 6 meses de 0.67 U/L, a los 12 meses a 0.63 U/L y a los 18 meses a 0.59 U/L (gráfica 5). La respuesta a largo plazo también fue analizada: el paciente número 1 de 0.90 U/L al momento de la recidiva redujo sus niveles hasta 0.29 U/L después de 5 años de tratamiento en forma gradual; el paciente número 2 de 0.83 U/L descendió hasta 0.79 después de 3 años de manejo; el paciente número

3 de 0.70 durante la recidiva bajó a 0.60 después de 7 años de tratamiento; el paciente número 4 de 1.0 U/L cuando tuvo la recidiva bajó hasta 0.54 U/L al cuarto año de manejo; el paciente número 5 de 1.18 U/L a 0.72 U/L al cabo de 3 años de tratamiento; el paciente número 6 de 1.20 U/L descendió después de un año a 0.58 U/L; el paciente número 7 de 0.79 U/L en el escape bajó a 0.72 en dos años de uso de ketoconazol y el paciente número 8 de 2.23 U/L en la recidiva bajó a 0.66 U/L después de dos años de tratamiento (gráfica 6). La fracción prostática presentó una respuesta similar a la vista con la fosfatasa ácida. El valor promedio de los 8 pacientes antes de la recidiva tumoral fue de 0.11 U/L; al momento de la recidiva tumoral fue de 0.44 U/L. El descenso al primer mes fue en promedio 0.19 U/L; a los 6 meses a 0.16 U/L; a los 12 meses a 0.13 U/L y a los 18 meses a 0.12 U/L (gráfica 7). La respuesta a largo plazo también analizada: el paciente número 1 de 0.84 U/L al momento de la recidiva bajó a 0.06 U/L a los 6 años de manejo; el paciente número 2 de 0.30 en el escape bajó a 0.07 U/L en tres años de tratamiento; el paciente número 3 de 0.18 U/L a 0.12 U/L en 7 años; el paciente número 4 de 0.27 U/L bajó a 0.11 U/L al cabo de 4 años; el paciente número 5 de 0.73 U/L bajó a 0.14 U/L después de 3 años; el paciente número 6 de 0.30 a 0.10 U/L en un año de manejo; el paciente número 7 de 0.16 bajó a 0.12 U/L en dos años de tratamiento y el paciente número 8 de 0.66 bajó a 0.18 U/L después de 2 años de uso de ketoconazol (gráfica 8).

No se encontró evidencia de efectos secundarios gastrointestinales ni sistémicos con el uso del ketoconazol, por lo que no hubo necesidad de suspender el tratamiento. Las transaminasas hepáticas se mantuvieron en rangos normales con el uso del ketoconazol (gráfica 9).

Respuesta gammagráfica. Siendo un criterio de inclusión, el estadio D2, todos los pacientes tuvieron evidencia gammagráfica de actividad metastásica ósea antes del uso del ketoconazol, sin embargo, en ninguno de ellos hubo la presencia de fracturas espontáneas. Los sitios más afectados fueron: cuerpos vertebrales, huesos largos: húmero, fémur, tibia; huesos planos: cráneo, escápula y pelvis. El principal síntoma fue el dolor óseo, que en ningún caso fue incapacitante. En la tabla 6 se observa que el 50% de los casos mostraron ausencia de lesiones metastásicas después del tratamiento. En los pacientes 1 y 3 desaparecieron las lesiones a los 4 años de iniciado el manejo con ketoconazol; el paciente número 2 a los 2 años y el paciente número cuatro a los tres años. En el resto de paciente no aparecieron nuevas lesiones. En las figuras 1A, 1C y 1E se observan las imágenes gammagráficas del paciente número 1 donde se aprecia mayor concentración del radiotrazador en la porción proximal de la tibia derecha, últimas vértebras torácicas y primeras lumbares y en las figuras 1B, 1D y 1F, que son también del paciente número 1, cuatro años después de iniciado el ketoconazol, se observan cambios de las lesiones iniciales con desaparición de las imágenes de mayor concentración del radiofármaco en los sitios antes mencionados. En las figuras 2A están las lesiones en la octava y novena costillas izquierdas del paciente número 2 antes del empleo de ketoconazol y en las figuras 2B, 2C y 2D, dos años después de haberse iniciado el manejo, ausencia de lesiones infiltrativas.

Tabla N° 1.

Características clínicas e histológicas, así como tratamiento previo en ocho pacientes con cáncer de próstata avanzado orquidectomizados.

PACIENTE N°.	EDAD (AÑOS)	GLEASON	ESTADIO	TRATAMIENTO PREVIO.
1	76	II	D2	Estrógenos Dexametasona
2	86	VII	D2	DTRP-6 LHRH
3	79	II	D2	Estrógenos y Dexametasona
4	69	III	D2	-
5	84	VII	D2	-
6	77	VI	D2	Flutamida
7	86	VII	D2	Flutamida
8	66	V	D2	-

Gráfico N° 1

Duración de la remisión con tratamiento previo y con ketoconazol 400 mg/día
pacientes con cáncer de próstata avanzado orquidectomizados.

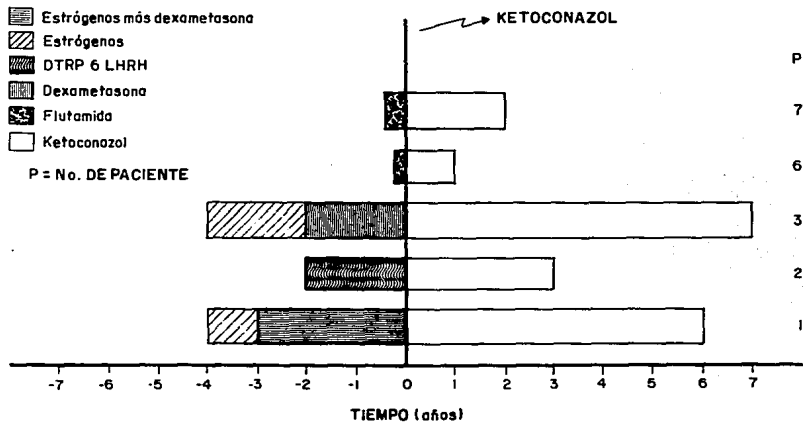


Gráfico N° 2

Duración de la remisión con orquidectomía sola y con ketoconazol 400 mg /día en 8 pacientes con cáncer de próstata avanzado orquidectomizados.

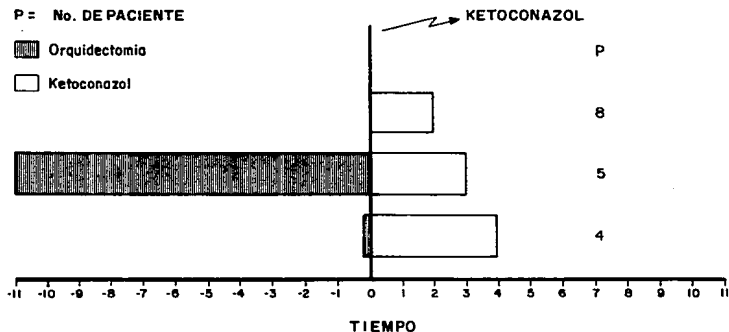


Tabla N° 2

Evaluación del prostatismo por el sistema de puntos de Boyarsky antes y después del uso de ketoconazol 400 mg/día en 8 pacientes con cáncer prostático avanzado orquidectomizados .

No. DE PACIENTE	RECIDIVA	POSTRATAMIENTO
1	18	0
2	27	9
3	21	0
4	27	0
5	27	0
6	27	3
7	24	0
8	24	0

Tabla No. 3

Respuesta del peso y del índice de masa corporal (IMC) antes y después del empleo de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer prostático avanzado orquidectomizados.

PACIENTES	TALLA (cm)	R E C I D I V A		POST-TRATAMIENTO		TIEMPO (años)
		PESO (kg)	IMC	PESO (kg)	IMC	
1	150	58	22	61	23	6
2	168	55	19	65	23	3
3	160	48	18	60	23	7
4	165	52	19	60	22	5
5	155	45	18	50	20	3
6	162	50	19	56	21	1
7	160	60	23	64	25	2
8	170	56	19	75	26	2

Tabla N° 4

Dolor óseo antes y después del empleo de ketoconazol 400 mg/día en 8 pacientes con cáncer de próstata avanzado orqui-dectomizados.

No. DE PACIENTE	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
1	MODERADO	ASINTOMATICO
2	MODERADO	MODERADO
3	MODERADO	ASINTOMATICO
4	LEVE	ASINTOMATICO
5	MODERADO	LEVE
6	SEVERO	ASINTOMATICO
7	LEVE	ASINTOMATICO
8	MODERADO	ASINTOMATICO

Tabla N° 5

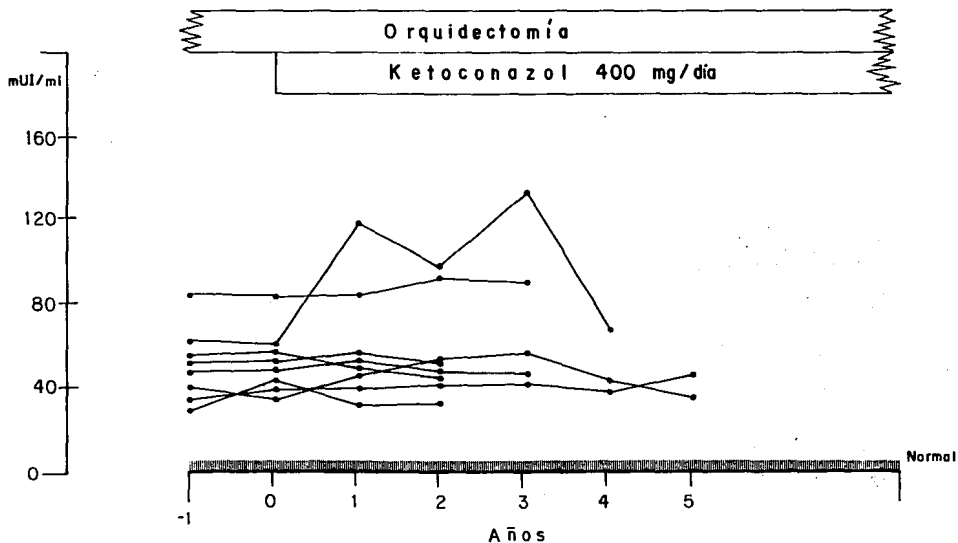
Niveles séricos de testosterona total (ng/ml) antes, en el momento de la recidiva y durante el seguimiento con ketoconazol 400 mg/día en 8 pacientes con cáncer de próstata orquitectomizados

PACIENTE No.	PRE-TRA- TAMIENTO	RECIDIVA TUMORAL	KETOCONAZOL (400 mg/día)							
			SEGUIMIENTO (AÑOS)							
			1	2	3	4	5	6	7	
6	0.03 ± 0.1	0.22 ± 0.1	ND							
7	0.07 ± 0.07	0.18 ± 0.05	ND	0.24 ± 0.04						
8	0.18 ± 0.06	6.32 ± 0.89	0.13 ± 0.08	0.14 ± 0.04						
2	2.97 ± 0.22	3.7 ± 0.82	0.11 ± 0.25	0.04 ± 0.15	ND					
5	ND	1.12 ± 1.3	ND	ND	ND					
4	ND	0.67 ± 0.59	ND	0.06 ± 0.08	0.07 ± 0.06	ND	ND			
1	ND	0.45 ± 0.07	ND	ND	ND	ND	ND	ND		
3	ND	1.22 ± 0.09	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = NO DEMOSTRABLE
VALOR NORMAL = 3.0 - 10.0 ng/ml

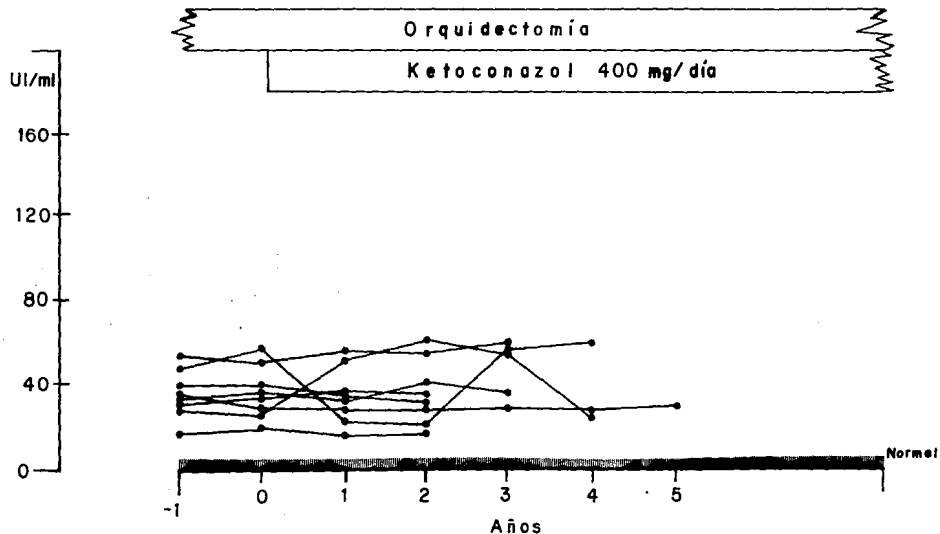
Gráfico No. 3

Niveles de FSH con el uso prolongado de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer de prostata avanzado orquidectomizados.

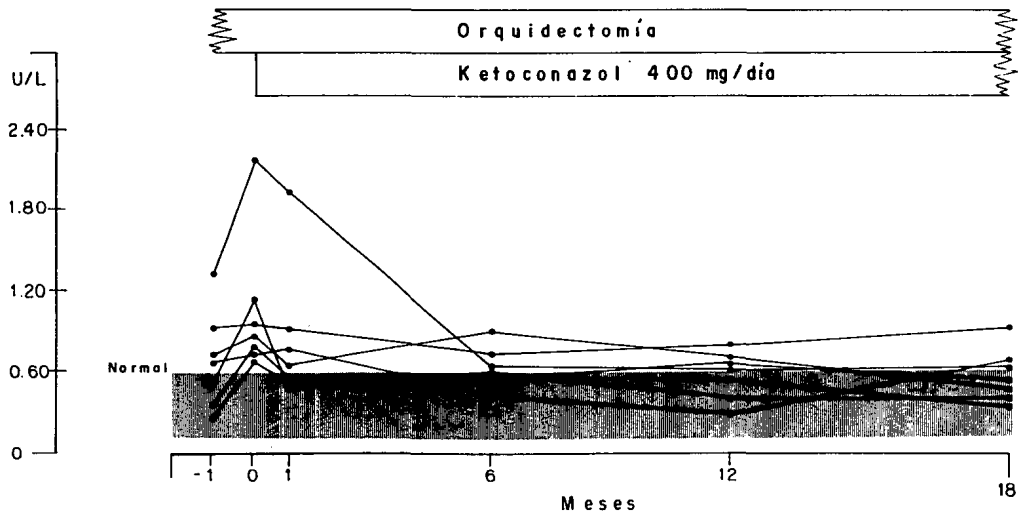


Gráfica N.- 4

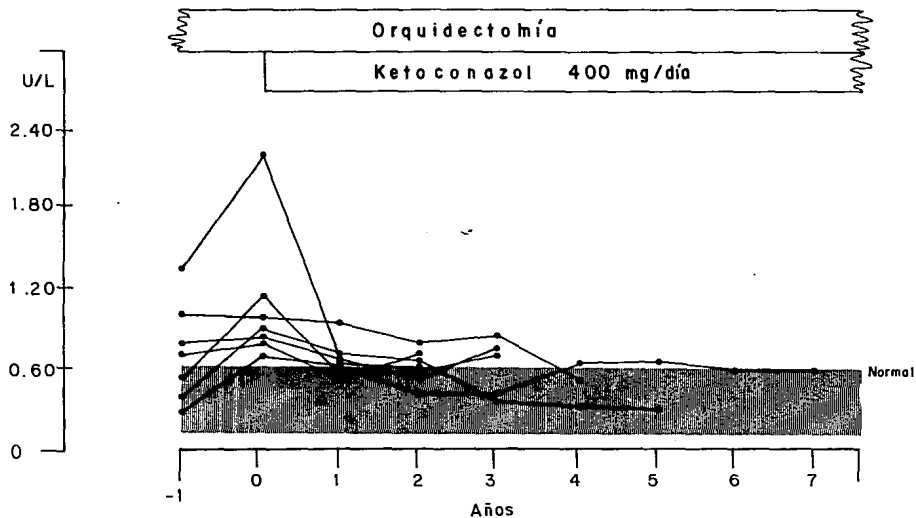
Niveles de LH con el uso prolongado de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer de prostata avanzado orquidectomizados.



Niveles de la fosfatasa acida en los primeros meses de uso de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer de prostata orquidectomizados.

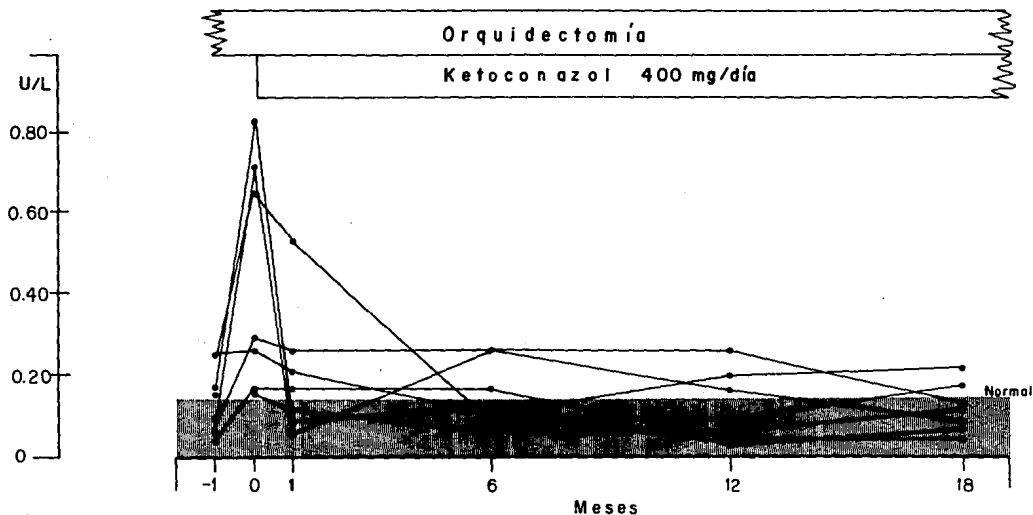


Niveles de la fosfatasa acida con el uso prolongado de ketoconazol en ocho pacientes con cancer de prostata avanzado orquidectomizados.



Gráfica No. 7

Niveles de la fracción prostática en los primeros meses de uso de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer de prostata avanzado orquidectomizados.



Niveles de la fracción prostática con el uso prolongado de ketoconazol en ocho pacientes con cáncer de prostata avanzado orquidectomizados.

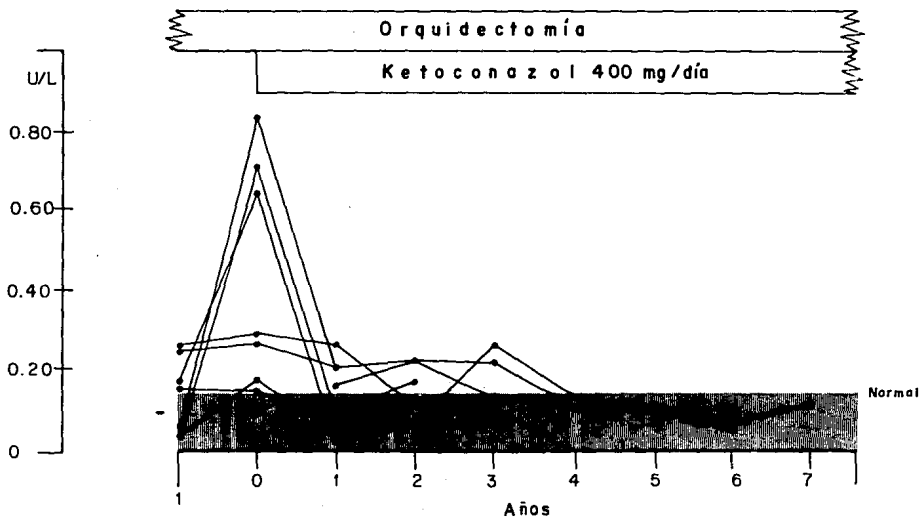
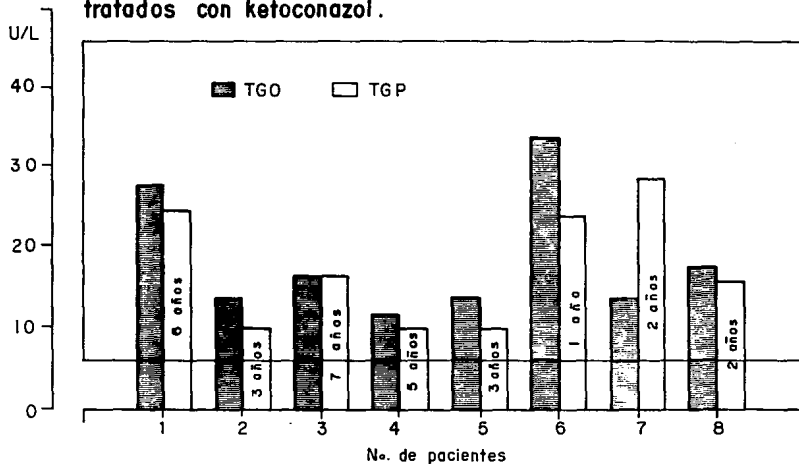


Gráfico No. 9

Valores sericos de transaminasas (TGO y TGP) dentro de lo normal en ocho pacientes con cáncer de prostata avanzado orquidectomizados tratados con ketoconazol.



TGO = Transaminasa glutámico-oxalacética

TGP = Transaminasa glutámico-pirúvica

Valores normales = 6 - 46 U/L

Tabla N° 6

Metástasis óseas antes y después del empleo de ketocozazol 400 mg/día en 8 pacientes con carcinoma prostático avanzado orquidectomizados.

No. DE PACIENTE	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
1	POSITIVO	NEGATIVO
2	POSITIVO	NEGATIVO
3	POSITIVO	NEGATIVO
4	POSITIVO	NEGATIVO
5	POSITIVO	POSITIVO
6	POSITIVO	POSITIVO
7	POSITIVO	POSITIVO
8	POSITIVO	POSITIVO

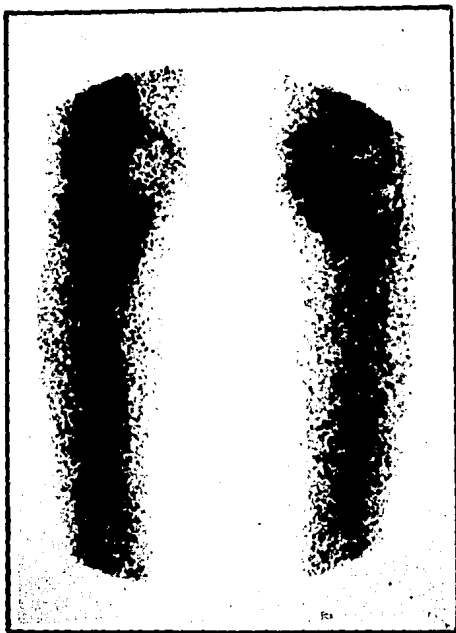


Figura 1-A. Gammagrama óseo del paciente número 1. Presenta hiperconcentración del radiotrazador en epífisis proximal de tibia derecha y ambas rótulas, antes del empleo de ketoconazol y en recidiva tumoral.

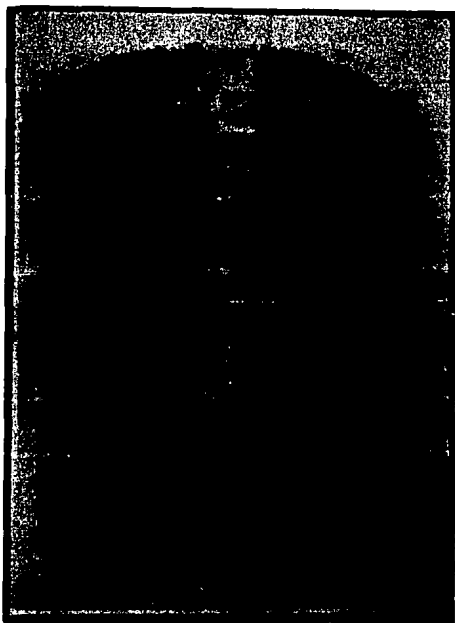


Figura 2-8. Gammagrama óseo del paciente número 2. Dos años después de haber iniciado el tratamiento con ketoconazol. Imagen superior: proyección posterior; y, la inferior: proyección anterior. Ambas sin zonas de hiperconcentración.

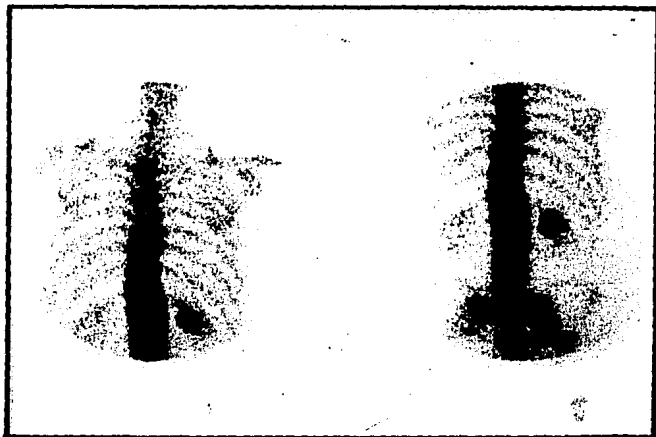


Figura 1-C. Gammagrama óseo del paciente número 1. Presenta hiperconcentración del radiotrazador en últimas vértebras dorsales y primeras lumbares, antes del uso del ketoconazol y en recidiva tumoral.



Figura 1-D. Gammagrama óseo del paciente número 1. Cuatro años después de haber iniciado ketoconazol, presenta cambios notables a nivel de vértebras dorsolumbares. Clínicamente sin dolor.



Figura 1-E. Gammagrama óseo del paciente número 1. Hay mayor concentración del radiotrazador en las vértebras dorsolumbares, antes del uso del ketoconazol y en recidiva tumoral.

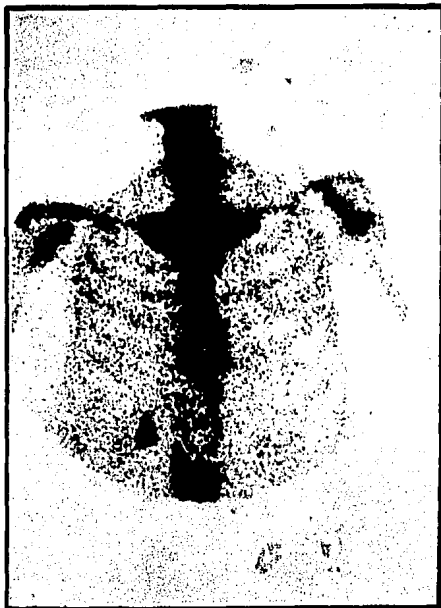


Figura 1-F. Gammagrama óseo del paciente número 1. Se aprecia a nivel de columna lumbar ausencia de metástasis óseas, después de 4 años de iniciado el tratamiento.

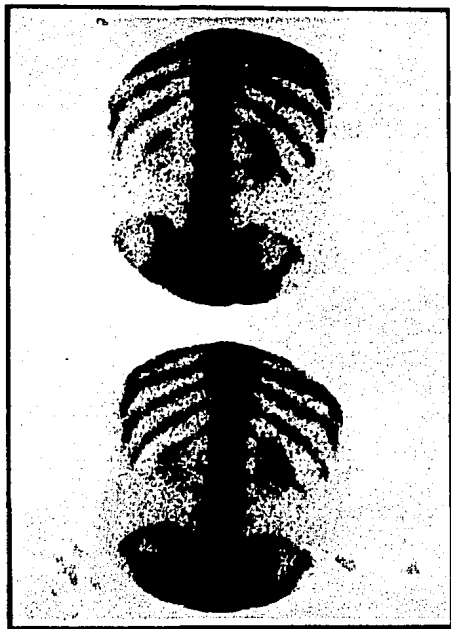


Figura 2-A. Gammagrama óseo del paciente número 2.- En la imagen superior se aprecian zonas de hiperconcentración en la octava y novena costillas izquierdas, antes del empleo de ketoconazol y con recidiva tumoral.

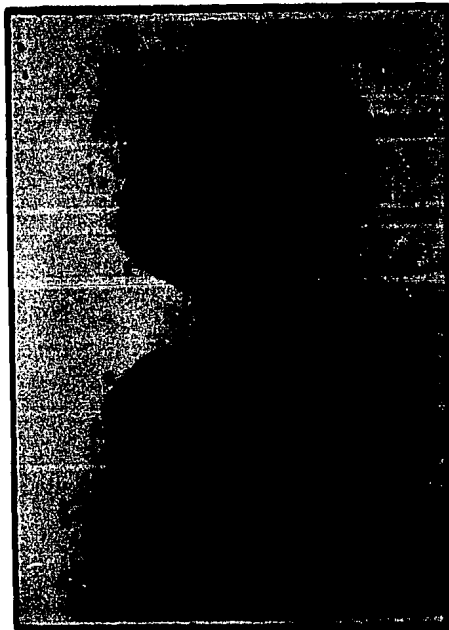


Figura 1-B. Gammagrama óseo del paciente número 1. Cuatro años después de haber iniciado ketoconazol 400 mg/día. Desaparición de zonas de hiperconcentración en tibia derecha y ambas rótulas.

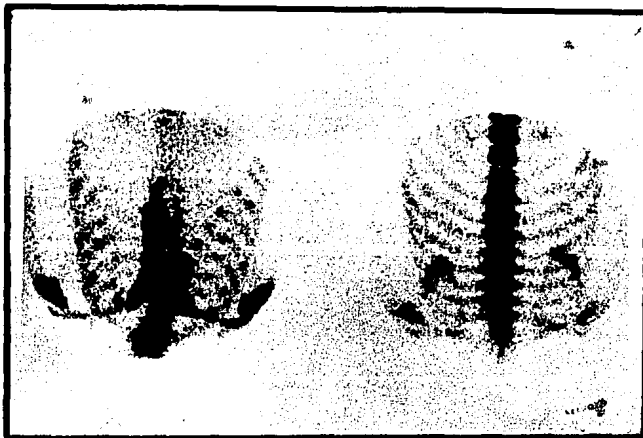


Figura 2-C. Gammagrama óseo del paciente número 2. También en proyecciones anterior y posterior. Se aclararon las imágenes para buscar zonas de mayor concentración, pero no hubo evidencia de lesiones sugestivas de metástasis. Fueron tomadas dos años después de iniciado el tratamiento.

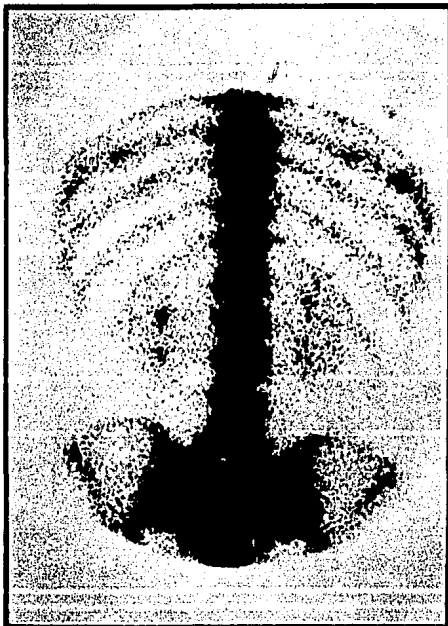


Figura 2-D. Gammagrama óseo del paciente número 2. Proyección posterior para búsqueda de lesiones en columna dorsolumbar, la cual se aprecia sin zonas de hiperconcentración, también dos años después de haberse iniciado el ketoconazol.

DISCUSION

El manejo hormonal del cáncer de la próstata, controversial por muchos años, toma ahora nuevas perspectivas, el bloqueo androgénico es punto clave en el abordaje de los pacientes, pero parece limitarse a los recursos disponibles en cada caso. Aunado a lo anterior, se debe tener en cuenta que cada una de las terapias disponibles hasta ahora es susceptible de provocar efectos secundarios adversos. Ya es bien conocido el impacto de la orquidectomía en el área psicológica del paciente, así también, la serie de repercusiones en el sistema cardiovascular con el uso de estrogenoterapia. La búsqueda de alternativas para el manejo de las etapas avanzadas del cáncer prostático es intensa.

El ketoconazol demostró desde sus primeros estudios en este campo, eficacia en la reducción de la necesidad de analgésicos y en la disminución de los niveles de fosfatasa ácida, así como en los niveles de testosterona y llevar a una fase de remisión permanente (19). En este estudio, nuestros pacientes mejoraron clínicamente al desaparecer el dolor óseo y disminuir los valores de fosfatasa ácida y su fracción prostática y también los niveles de testosterona a valores de castración. Claro que en la mayor parte de esto último se debe a la orquidectomía, sin embargo, en la mayoría de nuestros pacientes, las últimas determinaciones de testosterona fueron no demostrables, lo que puede sugerir que aún a dosis de 400 mg al día se puede interferir con la síntesis suprarrenal de andrógenos.

Similar a lo encontrado por Pont en 1986, observamos mejoría en la

sintomatología urinaria, pero a diferencia de este autor realizamos una valoración por puntos, lo que nos dio un parámetro más objetivo de los cambios en los síntomas urinarios.

En la mayoría de pacientes no sólo disminuyeron los síntomas urinarios sino que desaparecieron y en dos de ellos fue muy notoria la disminución en la sintomatología aunque no desaparecieron totalmente. Esto nos sugiere que el ketoconazol influye directamente en disminuir el volumen prostático y por consecuencia la obstrucción a nivel vesical, aunque para ello se requieran concentraciones plasmáticas de ketoconazol mayores de 10 mcg/ml (1200 mg al día) como se mencionó anteriormente. Nosotros con 400 mg al día quizá se logró un efecto citotóxico en células tumorales.

La experiencia a largo plazo con el uso de ketoconazol es poca, sin embargo, en nuestro estudio hemos tenido la oportunidad de seguir a nuestros pacientes a largo plazo, manteniéndose asintomáticos y fuera de esa etapa clínica conocida como recaída o escape tumoral. A diferencia de otros autores que utilizaron altas dosis de ketoconazol, lo cual definitivamente puede traer efectos secundarios adversos, nosotros hemos mantenido la dosis de 400 mg al día sin observar efectos gastrointestinales y/o hepatotóxicos secundarios, pero lo más sobresaliente es que nuestros pacientes están totalmente reintegrados a sus actividades cotidianas considerándolos con buena calidad de vida.

Hasta la fecha no se había informado de que el manejo hormonal afectara la evolución de la actividad metastásica ósea. Es conocido el papel del

ketoconazol como agente citotóxico en tumores gracias a los estudios realizados por Eichenberger y colaboradores en 1989, pero queda por aclarar el efecto que pudiera tener sobre las metástasis óseas. En nuestro grupo de pacientes pudimos apreciar cambios importantes en las metástasis óseas, siendo que en el 50% de casos desaparecieron las lesiones durante el seguimiento.

Estamos concientes de que la orquidectomía es una medida terapéutica hormonal efectiva, pero también que conlleva problemas emocionales y rechazo por parte del paciente además de su alta frecuencia de recidivas tumorales, sin embargo, es una medida accesible tomando en cuenta el alto costo y poca disponibilidad de las más novedosas terapéuticas, por lo que en nuestro medio, principalmente los servicios de urología, todavía constituye la primera elección de tratamiento. Teniendo entonces un gran número de pacientes orquidectomizados, el ketoconazol puede constituir la alternativa para aquellos casos que presentan recidiva tumoral, dándoles la oportunidad de una mayor supervivencia y con buena calidad de vida, ya que por su bajo potencial hepatotóxico a dosis bajas (casi como las que se utilizan en una micosis) y su buen efecto para disminuir la sintomatología urinaria, abatir marcadores tumorales e, inclusive, desaparecer las metástasis óseas es bien tolerado por los pacientes. No descartamos la posibilidad de utilizar mayores dosis de ketoconazol para asegurar un mayor efecto inhibitorio en la síntesis de andrógenos y favorecer la acción citotóxica a nivel tumoral o de las metástasis óseas, -- cuando a bajas dosis no se logren estos efectos.

CONCLUSIONES

1. El ketoconazol puede ser utilizado como una terapia alternativa en pacientes con cáncer de próstata avanzado, en quienes a pesar de la orquidectomía sola ó con tratamiento farmacológico adicional presentan recidiva tumoral.

2. Con dosis de 400 mg al día se reducen los niveles de fosfatasa ácida y fracción prostática a valores normales y se mantienen los andrógenos en límites de castración como los vistos en la orquidectomía sola o, inclusive, a valores no demostrables, sugiriendo efecto a nivel suprarrenal aún a dosis bajas.

3. Mejora el estado general del paciente y su calidad de vida.

4. Desaparece las metástasis óseas en el 50% de los casos vistos en nuestro estudio y el mecanismo relacionado con este fenómeno no es claro, sin embargo, es probable un mecanismo citotóxico directo parecido al observado por otros autores in vitro en tumores.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Schwartz CB, Bekirov H, Melman A. Gleason's histologic grading as clinical prognostic marker in patients with advanced prostatic carcinoma. *Urol* 1991;37:198-201.
- (2) Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58-64.
- (3) Hanson R, Moynihan T, Beatty F, et al. Continuous systemic 5-Fluorouracil infusion in refractory prostatic cancer. *Urol* 1991;37:358-61.
- (4) Gittes RF. Carcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1991;324:236-43.
- (5) Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Intern Med* 1993;118:804-18.
- (6) Murphy GP, Whitmore WF. A report of the workshops on the current status of the histologic grading of the prostate cancer. *Cancer* 1979;44:1490-4.
- (7) Jubelirer SJ, Hogan T. High dose ketoconazole for the treatment of hormone refractory metastatic carcinoma: 16 cases and review of the literature. *J Urol*;1989;142:89-91.
- (8) Smith JA. New methods of endocrine management of prostatic cancer. *J Urol* 1987;137:1-10.
- (9) Soloway MS, Chodak G, Vogelzang NJ, et al. Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. *Urol* 1991;37:46-51.
- (10) Eichenberger T, Trachtenberg J, Toor P, Keating A. Ketoconazole: a possible direct cytotoxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 1989;141:190-1.
- (11) Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitor of steroidogenesis. *Endocrine Rev* 1986;7:409-20.
- (12) Loose DS. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P-450 dependent enzymes. *J Clin Invest* 1983;71:1495.
- (13) Pont A, Williams PL, Azhar S, et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982;142:2137-40.
- (14) Pont A, Williams PL, Loose DS, et al. Ketoconazole inhibits adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med* 1982;97:370-5.
- (15) Trachtenberg J, Halpern N, Pont A. Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostate cancer. *J Urol* 1983;130:152-3.

- (16) Vanuytsel L, Ang KK, Vantongelen K, Drochmans A, Baert L, Van Der Schueren E. Ketoconazole therapy for advanced prostatic cancer: feasibility and treatment results. *J Urol* 1989;137:905-8.
- (17) Frimodt-Moller FC, Jensen ME, Iversen P, Madsen FO, Bruskevitz RC. Analysis of presenting symptoms in prostatism. *J Urol* 1984;132:272-6.
- (18) Pont A. Long-term experience with high dose ketoconazole therapy in patients with stage D2 prostatic carcinoma. *J Urol* 1987;137:902-4.
- (19) Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostate cancer. *Lancet* 1984;25:433-35.