

Ensayo Fase IV observacional con quimioterapia de inducción basada en docetaxel y estramustina en cáncer de próstata andrógeno independiente

Observational Phase IV trial with induction chemotherapy based on docetaxel and estramustine for androgen-independent prostate cancer

Dres. Cristóforo, O;
Chernobilsky, V;
Hernández Morán, J;
Lewi, D;
Becher, E;
Borghini, M;
González Morales, M;
Montes de Oca, L;

Introducción y Objetivos: El objetivo de este ensayo es evaluar la eficacia del programa de quimioterapia (QMT) con docetaxel y estramustina en pacientes con cáncer de próstata andrógeno independiente (CPAI) en las siguientes variables: respuesta global, respuesta del PSA, sobrevida libre de progresión metastásica, sobrevida global y seguridad.

Material y Métodos: Durante el período comprendido desde 03/2003 hasta 12/2006 un estudio Fase IV observacional prospectivo se randomizaron 23 pacientes con CPAI sin tratamiento previo de QMT y con por lo menos 1 sitio metastásico documentado que recibieron entre 2 y 12 ciclos de QMT. Todos los pacientes recibieron el mismo esquema cada 21 días de docetaxel 70 mg/m² más estramustina 280 mg cada 6 horas por 5 dosis. Se definió como respuesta completa (RC) al tratamiento a la desaparición de toda evidencia de enfermedad de los sitios mensurables o valores de PSA menores de 4 ng/ml y respuesta parcial (RP) como la reducción del diámetro de las lesiones en los sitios mensurables y/o la disminución en un 50% del valor del PSA previo a la QMT, sin aparición de nuevas lesiones o empeoramiento de las ya existentes. Se evaluó sobrevida post QMT y global. Se consignaron los eventos adversos según la clasificación del NCI/OMS. La edad media fue de 68,1 años y PSA medio previo a la QMT fue 182,3ng/ml.

Resultados: 5 pacientes (21,74%) presentaron RC, 11 (47,83%) RP y 7 (30,43%) con progresión. Se objetivó una disminución de PSA del 55,9% y el tiempo medio libre de progresión fue de 5,91 meses. Fallecieron por progresión de la enfermedad 10 pacientes (43,47%). La sobrevida post QMT fue 12,41 meses y la sobrevida media global fue de 62,13 meses. La tolerancia fue aceptable y los efectos tóxicos fueron predecibles y manejables, siendo la mayoría breves y resueltos sin complicaciones.

Conclusión: Más de las dos terceras partes de los pacientes presentaron una respuesta completa o parcial al tratamiento. Se observó una disminución en los valores del PSA en más de la mitad de los pacientes. Menos de 20% de los pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, siendo la sobrevida media sesenta y dos meses. La seguridad farmacológica fue aceptable.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata; Andrógeno independiente; Quimioterapia

Introduction and purpose: The objective of this study is to evaluate the effectiveness of chemotherapy based on docetaxel and estramustine in patients with androgen independent prostate cancer, under the following parameters: global response, PSA response, free metastatic progression survival, global survival, and safety.

Material and Methods: During the period between March 2003 and December 2006, 23 patients

with androgen independent prostate cancer without previous chemotherapy treatment and at least one metastatic documented site who received between 2 and 12 cycles of chemotherapy were randomised in this observational phase IV prospective study. This subjects received the same scheme every 21 days of docetaxel 70 mg/m² and five doses estramustine 280 mg every 6 hours. Complete response was associated with disappearance of disease evidence in all measurable sites or PSA levels less than 4 ng/ml and partial response was characterized as the reduction of the lesion diameter in the measurable sites and/or as a 50 % decrease in PSA previous to chemotherapy levels, without newly diagnosed lesions or worsening of the existing lesions. Post chemotherapy and global survival were evaluated. Adverse events were achieved following the NCI/OMS classification. Before the chemotherapy median age was 68.1 and median PSA was 182.3 ng/ml.

Results: 5 patients (21.74%) experienced complete response, 11 (47.83%) revealed partial response and 7 (30.43%) presented disease progression. PSA decreased in 55.9% and progression-free average time was 5.91 months. 10 patients (43.47%) died because of progression of disease. Survival post chemotherapy was 12.41 months and global median survival was 62.13 months. Tolerance was acceptable and toxic effects were predictable and manageable without any complications.

Conclusions: more than two third of the patients had complete or partial response. There was a decrease in PSA levels in more than the 50%. Less than 20% died because of disease progression, while median survival was 62 months. Pharmacological safety was acceptable.

KEY WORDS: Prostate cancer; Androgen-independent; Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CaP) es el tumor maligno no cutáneo más frecuente en hombres a partir de los 50 años de edad y la segunda causa de muerte por cáncer luego de la neoplasia pulmonar. En el año 2005 en ese país la Sociedad Americana de Cáncer estimó que se diagnosticaron 232.900 nuevos casos de CaP y que 30.350 fallecieron por enfermedad metastásica, similar a años previos, y se calcula una posibilidad de padecer un tumor prostático en el 15% de los varones a lo largo de su vida y una mortalidad del 2%.^{1,2} A nivel mundial, también representa un problema de importancia.³ En la República Argentina las tasas de mortalidad por CaP fueron creciendo un 2,6% anual desde 1984 para descender levemente a partir de 1998, siendo un problema importante para la salud pública.⁴ Desde hace más de cinco décadas el tratamiento inicial de los tumores de próstata metastásicos es la terapia de privación androgénica mediante el bloqueo hormonal con análogos LHRH y/o antiandrógenos o mediante la castración quirúrgica. La tasa global de respuesta del bloqueo combinado es del 80% aproximadamente. Sin embargo, el tiempo de la remisión obtenida es aproximadamente 18 a 36 meses, progresando la totalidad de los pacientes

a la fase de andrógeno independencia (CPAI) donde históricamente la sobrevida no superaba los 12 meses.^{5,6} Este estadio de hormono-resistencia constituye la segunda causa de muerte por malignidad en occidente. Recientemente la quimioterapia (QMT) ha encontrado un espacio en el tratamiento de estos tumores. La era moderna de la QMT en los tumores prostáticos se inicia en la década del 90, dado que previamente se consideraba que dicho tratamiento tenía limitado o nulo beneficio. Una revisión de 26 estudios de QMT en CPAI efectuada entre 1988 y 1991 demostró una tasa global de respuesta de 8,7% y un tiempo de sobrevida media de 6 a 10 meses.^{7,8} El primer estudio en demostrar la utilidad de la QMT fue reportado por *Tannock y col.* quienes en un ensayo Fase III informan la comparación de 161 pacientes con CPAI sintomáticos tratados con prednisona y mitoxantrona (12mg/m²) vs. prednisona como agente único.⁹ El objetivo primario del estudio fue evaluar la respuesta analgésica en las dos ramas. La combinación generó significativa mejoría de la respuesta analgésica (29% vs. 12%) y un incremento en la duración de la respuesta (43 vs. 18 semanas), no pudiéndose demostrar un beneficio en la sobrevida, ya que el estudio permitía un "cross-over" de los pacientes en progresión de la rama de predni-

sona a la rama de mitoxantrona-prednisona. En el estudio subsecuente presentado por *Kantoff y col.* se randomizaron 242 pacientes con CPAI para recibir hidrocortisona o hidrocortisona y mitoxantrona (14 mg/m²); el objetivo primario del estudio fue evaluar la sobrevida global. No se documentó diferencia en la sobrevida media global entre hidrocortisona y mitoxantrona vs. hidrocortisona (12,6 vs. 12,3 meses); pero se confirmó al igual que en el ensayo de *Tannock* que la adición de mitoxantrona producía una apreciable mejoría en el control del dolor y en la calidad de vida.¹⁰ Basado en estos hallazgos la administración de drogas y alimentos de EE.UU. (FDA), aprobó la mitoxantrona como agente paliativo en el tratamiento de la enfermedad metastásica sintomática, constituyéndose el esquema mitoxantrona-prednisona como el nuevo estándar de tratamiento. Pero fue la introducción de los taxanos a medianos de los 90 el determinante para reconocer el real potencial de la QMT en el CPAI. El ensayo inicial empleando taxanos en combinación fue presentado por *Oh y col.*¹¹ En ese estudio Fase II la asociación docetaxel y estramustina produjo una tasa global de respuesta de 45 a 82% superior, a la observada con docetaxel como agente único. Las conclusiones de los ensayos Fase II condujeron al diseño de dos estudios de Fase III prospectivos. *Petrylak y col.* confrontaron docetaxel combinado con estramustina vs. prednisona y mitoxantrona. El programa docetaxel y estramustina exhibió un 20 % de incremento en la sobrevida global y 27% de aumento en la sobrevida libre de progresión; además, el régimen docetaxel y estramustina generó una significativa mejoría en la tasa de respuesta del PSA (50% vs. 27%).¹² En el segundo ensayo Fase III prospectivo reportado por *Tannock y col.* se compararon tres esquemas, dos empleando docetaxel y prednisona con diferentes dosis y posología del taxano y el tercero mitoxantrona y prednisona.¹³ Se observó un incremento significativo de la sobrevida global en los esquemas que utilizaron docetaxel; también la combinación docetaxel y prednisona superó al esquema de mitoxantrona en la tasa de respuesta del PSA, en la respuesta analgésica y en las variables de calidad de vida. Existen, sin embargo, controversias sobre el rol de la estramustina en el tratamiento del CPAI. Ningún estudio ha comparado la combinación docetaxel estramustina vs. docetaxel prednisona o docetaxel como agente único.¹⁴ Consecuentemente no existe evidencia clara acerca del beneficio que confiere la utilización de estramustina en régime-

nes de QMT multidroga. Aunque la estramustina utilizada como agente único tiene limitado beneficio en el CPAI, la asociación de la misma con otros agentes antitubulares como los taxanos y la vinblastina, ha demostrado efecto sinérgico. Datos indirectos basados en ensayos previos de quimioterapia en combinación sugieren una potencial utilidad de este agente.¹⁵⁻¹⁹ Ejemplo de esto es el estudio Fase III presentado por *Hudes y Einhorn y col.* donde se comparó estramustina y vinblastina vs. vinblastina como agente único. Se determinó la eficacia de la combinación en términos de tasa de respuesta del PSA (25% vs. 3,2%), de sobrevida libre de progresión (3,7 meses vs. 2,2 meses) y de sobrevida global (12,5 meses vs. 9,4 meses) en forma significativa, justificando su utilización en el esquema de nuestro ensayo.¹⁴

La estramustina es una molécula de estradiol unida a una mostaza nitrogenada a través de un grupo éster-carbamato, constituyéndose en una droga de acción mixta. Por un lado, su propiedad estrogénica le confiere efecto antiandrogénico y una mayor facilidad para ingresar al interior celular. Por otro lado, su propiedad citotóxica, se basa en su acción inhibitoria del ensamblaje de los microtúbulos, produciendo la detención del ciclo celular en metafase. El docetaxel es una droga del grupo de los taxanos cuya actividad citotóxica se debe a su capacidad de unirse específicamente a la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, antagonizando el desensamble de esta proteína citoesquelética fundamental para la progresión del ciclo celular. Como consecuencia, la célula se detiene en la fase de mitosis. Ha demostrado actividad clínica en varios tipos tumorales como cáncer de mama, cáncer de pulmón de células no pequeñas, entre otros.

En el 2003 el Centro de Urología CDU inició un ensayo Fase IV observacional prospectivo empleando QMT basada en docetaxel asociado con estramustina como terapia de inducción o primera línea en el CPAI con el propósito primario de evaluar la eficacia del programa de QMT en las siguientes variables: respuesta global, respuesta del PSA, sobrevida libre de progresión metastásica, sobrevida post QMT, sobrevida global y seguridad. Dichos resultados se muestran en este reporte.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Centro de Urología CDU durante el período comprendido entre marzo del 2003 a diciembre de 2006 fueron randomizados y tratados 23 pacientes

con diagnóstico de CPAI, con un seguimiento mínimo de 6 meses. La selección de los pacientes fue independiente del score de *Gleason* combinado, el volumen tumoral, el estadio tumoral, el valor del PSA inicial, así como del tratamiento inicialmente planificado. Los pacientes se siguieron mediante laboratorio sanguíneo con PSA y evaluación clínica con examen dígito rectal trimestral. Se indicó tomografía computada o resonancia nuclear magnética tóraco-abdomino-pelvis y centellograma óseo corporal total semestralmente.

Criterios de inclusión

Aquellos pacientes seleccionados para este estudio presentaron adenocarcinoma prostático catalogado como andrógeno independiente, definido por las siguientes situaciones:

- Progresión bioquímica, local y/o metastásica de la enfermedad en por lo menos un sitio a pesar de la instauración de un tratamiento de castración quirúrgica o bioquímica, siendo esta última por análogos LHRH solos o combinados con antiandrogénos, durante un mínimo de seis meses. Aquellos pacientes tratados con antiandrogénos, presentaron progresión de la enfermedad a pesar de su suspensión (*whitdrawal*).
- Testosterona sérica menor de 50 ng/dl (1,72 nmol/l) obtenida con orquidectomía bilateral o agonistas LHRH, al momento de determinar la progresión de la enfermedad.
- Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status ≤ 1 .
- Adecuada función hepática (transaminasas $\leq 2,5$ veces del valor normal; bilirrubina $\leq 1,5$ veces el valor normal)
- Adecuada función renal (CICr > 80 ml/min)
- Adecuada función hematológica (hemoglobina > 10 mg/dl, plaquetas > 100000 /ml, leucocitos > 3000 /ml)

Plan de tratamiento quimioterápico

Se realizaron entre dos y doce ciclos (promedio de cinco ciclos) de docetaxel 70 mg/m² por vía endovenosa asociada con estramustina 280 mg oral cada 6 horas por 5 dosis ciclos cada de 21 días. Fue continuado en forma concomitante en todos los casos el tratamiento de deprivación hormonal.

Característica de la cohorte

La edad media fue de 68,1 años (min 46; max 80; mediana 68). El score de *Gleason* fue 8 en diez oportunidades, 7 en ocho oportunidades, 6 en dos y 10, 5, 4 en una oportunidad respectivamente. El PSA medio previo al bloqueo hormonal fue 60,9 ng/ml (min 0,8; max 140,9). La duración del bloqueo hormonal medio fue 41,65 meses (min 7; max 114; mediana 26,5). Tres pacientes recibieron corticoideoterapia por un lapso de tres meses.

El PSA medio previo a la QMT fue 182,3ng/ml (min 0,5; max 1140; mediana 98,8). Los sitios metastásicos se muestran en Tabla 1.

Evaluación post QMT

Se consignó el PSA, la respuesta completa o parcial, el período libre de progresión metastásica y bioquímica, la sobrevida post QMT y la sobrevida global específica.

Se definió como respuesta completa (RC) al tratamiento a la desaparición de toda evidencia de enfermedad de los sitios mesurables o valores de PSA menores de 4 ng/ml y respuesta parcial (RP) como la reducción del diámetro de las lesiones en los sitios mensurables y/o la disminución en un 50% del valor del PSA previo a la QMT, sin aparición de nuevas lesiones o empeoramiento de las ya existentes. La respuesta del PSA se consignó como la diferencia porcentual entre el PSA pre y post QMT. La evaluación del período libre de progresión metastásica fue definido como el tiempo sin aumento de las lesiones mensurables y/o sin la elevación del PSA desde su nadir. La sobrevida post QMT se calculó desde el comienzo del primer ciclo y la sobrevida global especí-

	Oseo	Oseo Lg	Oseo Lr	Oseo Lg+Lr	Oseo hepát	Oseo pleura	Lg	Lg+ Lr	No
Nº	12	3	1	2	1	1	1	1	1

Tabla 1. Características de metástasis pre QMT. Lg: Linfoganglionar; Lr Loco regional; hepát: hepático.

fica desde el momento de diagnóstico de enfermedad metastásica, salvo en un paciente que no presentó metástasis y se lo consideró desde el momento de comienzo de bloqueo hormonal.

Fueron evaluados los eventos adversos y clasificados según la clasificación del NCI/OMS.

Análisis estadístico

Fue empleada la prueba no paramétrica de Rangos Señalados de *Wilcoxon*, intervalo de confianza del 95% de Variación Porcentual Promedio y la Función de Sobrevida según *Kaplan y Meyer*.

RESULTADOS

Eficacia terapéutica

1) Evaluación de la respuesta global

Se identificaron 5 pacientes (21,74%) con una respuesta completa al tratamiento, 11 (47,83%) con respuesta parcial y 7 (30,43%) con progresión. Como respuesta global el 69,57% de los pacientes tuvieron reacción favorable al esquema de QMT.

2) Evaluación de la respuesta del PSA

Observamos una disminución importante en los valores absolutos. Se objetivó una disminución de PSA del 55,9% luego del tratamiento. (Tabla 2).

3) Evaluación del período libre de progresión metastásica

El tiempo medio libre de progresión fue de 5,91 meses (min 1, máx 16).

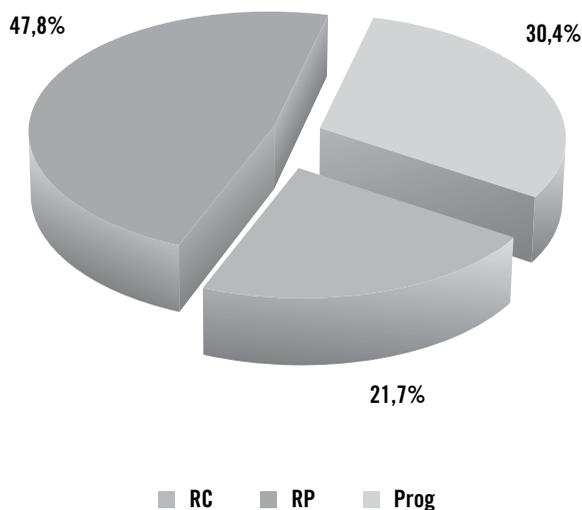


Gráfico 1. Respuesta global.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
PSA Pre QMT (ng/ml)	182,3	98,8	0,5	1140
PSA Post QMT (ng/ml)	80,3	19,5	0,1	500

Tabla 2. Respuesta del PSA.

4) Evaluación de sobrevida post QMT

Fallecieron por progresión de la enfermedad 10 pacientes (43,47%) La sobrevida media fue de 12,41 meses (min 3; máx 34; mediana 10,5) *Kaplan y Meyer*.

5) Evaluación de la sobrevida específica global

La sobrevida media fue de 62,13 meses (min 12; máx 151; mediana 49,5) *Kaplan y Meyer*.

Seguridad

El régimen de quimioterapia docetaxel asociado con estramustina fue globalmente bien tolerado y los efectos tóxicos fueron predecibles y manejables. La intensidad de la injuria medicamentosa fue usualmente de mínima a moderada; la mayoría de los efectos deletéreos fue de breve duración y resueltos sin incidentes. En la Tabla 3 se muestran los eventos ocurridos.

DISCUSIÓN

Históricamente se consideraba que el período de andrógeno independencia del adenocarcinoma de próstata metastásico era el inicio de la fase preterminal de la enfermedad. Los ensayos basados en el uso de docetaxel muestran beneficio inequívoco en la prolongación de la sobrevida, constituyendo uno de los avances más notables y dramáticos de la oncología en la última década. En los resultados terapéuticos de esta serie 23 pacientes confirman los hallazgos reportados por otros investigadores sobre la eficacia de la QMT en el tratamiento del CPAI. Hemos encontrado que más de las dos terceras partes de los pacientes presentaron una respuesta completa o parcial al tratamiento, dato que se extrapola al de otros estudios de docetaxel, así como también la tasa de respuesta del PSA, la de respuesta clínica y de duración del período libre de progresión metastásica. La sobrevida post QMT media fue de 12,41 meses y la sobrevida global de 63,13 meses. En la Tabla 4

	Toxicidad GI	Toxicidad GII	Toxicidad GIII	Toxicidad GIV	Total
Alopecia	6 (24%)	4 (16%)	12 (48%)	4 (16%)	26
Anemia	10 (40%)	6 (24%)	2 (8%)	-	18
Náuseas	10 (40%)	6 (24%)	1 (4%)	-	17
Astenia	10 (40%)	4 (16%)	2 (8%)	-	16
Neuropatía periférica	11 (48%)	3 (12%)	-	-	14
Leucopenia	7 (28%)	7 (28%)	-	-	14
Plaquetopenia	8 (30%)	1 (4%)	-	-	9
Retención hídrica	9 (36%)	-	-	-	9
Diarrea	5 (25%)	2 (8%)	-	-	7
Vómitos	3 (12%)	-	1 (4%)	-	4
Neutropenia febril *	1 (4%)	2 (8%)	-	-	3
Trombosis	-	-	-	-	0
Derrame pleural	-	-	-	-	0

Tabla 3. *Eventos adversos.*

* *Requirió internación.*

se comparan nuestros resultados con otros estudios similares.

Ciertas controversias se plantean en cuanto al régimen de primera línea a planificar. Para muchos investigadores la QMT de inducción o primaria debe emplear la combinación docetaxel / prednisona.⁷ Creemos que no existen todavía argumentos convalidados por ensayos clínicos para marginar a la estramustina del programa terapéutico de primera línea. Como expusimos precedentemente no se ha realizado aún la confrontación directa de docetaxel asociado con prednisona o estramustina, a pesar de existir numerosos ensayos clínicos Fase II y III que han demostrado beneficio de esta última droga en el CPAI. Otra área conflictiva es la ausencia de tratamientos efectivos de segunda línea. En la actualidad la estrategia sugerida es la reutilización de docetaxel si la duración de la respuesta terapéutica obtenida con QMT de primera línea fue superior a seis meses. Queda por definir el beneficio de la mitoxantrona y de la estramustina en la terapia de segunda línea, teniendo en cuenta que el otro esquema que demostró beneficio en la sobrevida es el de mitoxantrona-prednisona.^{10,11}

Con respecto a los eventos adversos la toxicidad

terapéutica primaria más común fue la mielosupresión: anemia y leucopenia. Presentaron neutropenia febril con criterio de internación solamente tres pacientes (12%). La magnitud de los efectos tóxicos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) fue moderada. La incidencia de polineuropatía periférica generada por docetaxel fue de reducida envergadura; presentaron este evento catorce de los veinticinco pacientes y en ningún caso fue Grados 3 ó 4. La retención de fluidos fue mínima, en todos los pacientes que cursaron con este efecto tóxico el mismo fue Grado 1. En nuestra serie ningún paciente presentó evento trombotico por estramustina ni efusión pleural por docetaxel. La morbilidad del programa docetaxel-estramustina fue comparable a la de otros ensayos, excepto la trombosis reportada en algunos estudios en aproximadamente el 5% de los pacientes.⁸⁻¹⁰ Nuevas líneas de investigación ya en desarrollo se focalizan en la combinación de docetaxel con inhibidores de receptores de crecimiento epidérmico e inhibidores del receptor de factor de crecimiento del endotelio vascular; por ejemplo, bevacizumab (Avastin®), bortezumib (Velcade) y talidomida (Thalomid). Paralelamente se diseñaron ensayos

	Esquema QMT c/3 semanas	Resp PSA	Resp. objetiva %	Sobrevida Post QMT
Petrylak ¹²	D 75 mg/m ² E 280mg x 6/hs	50*	17	18 m
Savarese ²⁰	D 70 mg/m ² E 10/mg/kg/d	68*	50	20 m
Sinibaldi ²¹	D 75 mg/m ² E 280 mg x 6/hs	45*	23	NR
Kosty ²²	D 43 mg/m ² E 140/mg/ d	71*	11	NR
Kreis ²³	D 70 mg/m ² E 12/mg/kg/d	82*	NR	NR
Natale ²⁴	D 35 mg/m ² E 280-420 mg	78*	67	NR
De Cristóforo	D 75 mg/m ² E 280 mg x 6/hs	55,9	69,5	12,4 m

Tabla 4. Comparación de estudios fase I/II. D=docetaxel; E= estramustina. NR= no deportado.
* Disminución del PSA al 50% del valor basal.

Fase III aleatorizados comparando docetaxel con o sin mesilato de imatinib, en progreso al presente. Estos estudios se llevan a cabo en varios centros de EEUU: M. D. Anderson Cancer Center, Dana Farber Cancer Institute y Memorial Sloan Kettering Cancer Center.¹⁵ También un estudio en curso confronta prednisona con o sin satraplatín, análogo oral del cisplatino. Otros promisorios agentes sistémicos incluyen las epothilonas y el atrasentán, antagonista del receptor endotelial. En un ensayo randomizado Fase II reportado por Galsky y col. se comparó epothilona B y estramustina vs. epothilona B.¹⁶ La tasa de respuesta del PSA fue mayor al 50% en la rama epothilona B y estramustina. En un estudio randomizado Fase II presentado por Carducci y col. empleando atrasentán se sugirió un efecto significativo de este agente en prolongar la sobrevida libre de enfermedad. Indudablemente las futuras direcciones de la investigación clínica del cáncer prostático avanzado se centrarán en la integración de quimioterápicos noveles con agentes terapéuticos biológicos dirigidos.¹⁷

La mayor comprensión de los patrones moleculares del crecimiento tumoral brindará nuevos recursos en la terapia contra el cáncer. El número creciente y la sofisticación de las nuevas drogas han actualizado varios temas trascendentes; primero la

necesidad de la incorporación de pacientes en ensayos clínicos y segundo la obligación de desarrollar métodos diagnósticos más específicos para evaluar con mayor precisión los resultados terapéuticos. Solamente la rigurosa aplicación del conocimiento biológico en estudios clínicos bien diseñados permitirá de manera racional mejorar la terapia sistémica del adenocarcinoma prostático avanzado andrógeno independiente.

CONCLUSIÓN

Más de las dos terceras partes de los pacientes presentaron una respuesta completa o parcial al tratamiento. Se observó una disminución en los valores del PSA en más de la mitad de los pacientes. El 43% de los pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, siendo la sobrevida media post QMT de doce meses y la sobrevida global de sesenta y dos meses. La respuesta al esquema quimioterápico fue bien tolerada y los efectos tóxicos fueron predecibles y manejables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A., Murray T., Ghafoor A., Ward E., Thun Mj.: Cancer Statistics 2003. *Ca Cancer J. Clin* 2003; 53:5-26.

2. Jemal A., Murray T y col.: Cancer Statistics 2004. *Ca Cancer J. Clin* 2005; 55:10-30.
3. Projection of the total population by 5 year age groups and sex with special age categories: Middles serves 2001 to 2005. www.census.gov/nchs/data/nvsr/nvsr51/nvsr51_05.pdf
4. Loria D., Abriata M., Rosso S.: Atlas de tendencias de mortalidad por cáncer. Argentina, 1908-2001. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación.
5. Prostate cancer trialists collaborative group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000; 355:1491-1498.
6. Smalletz O., Scher HI., Small EJ. y col.: Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20(19):3972-3982.
7. Pienta K., Smith D.: Advances in prostate cancer chemotherapy, a new era begins. *Ca Cancer J Clin*. 2005; 55:300-318.
8. Yagoda A., Petrylak D.: Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone resistant prostate cancer. *Cancer*. 1993; 71:1098-1109.
9. Tannock IF, Osoba D, Stokler MR, y col.: Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14: 1756-1764, 1996.
10. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, y col.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: Results of the Cancer and Leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 17: 2506-2513, 1999.
11. Oh WK: The evolving role of chemotherapy and other systemic therapies managing localized prostate cancer. *J Urol* vol 170 (gpt2): s28-s34, 2003.
12. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, y col.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351: 1513-1520, 2004.
13. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, y col.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351: 1502-1512, 2004.
14. Hudes G, Einhorn L, Ross E, y col.: Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 17: 3160-3166, 1999.
15. Kantoff PW: Recent progress in management of advanced prostate cancer. *Oncology* 19: 631-636, 2005.
16. Galsky MD, Small E, Oh WK, y col.: Multi-institutional randomized phase II trial of the Epothilone B analogue Ixabepilone (BMS 247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 23: 1439-1446, 2005.
17. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, y col.: Effect of endothelin-A receptor blockade with Atrasentan on tumor progression in men with hormone refractory prostate cancer: A randomized phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 21: 679-689, 2003.
18. Beer TM: Advanced in systemic therapy for prostate cancer: chemotherapy for androgen-independent prostate cancer. In advanced in systemic therapy for prostate cancer, Educational Book, American Society of Clinical Oncology: 225-232, 2004.
19. Oudard S, Legrier ME, Boyé K, Bras-Gonclaves R, De Pinieux G, De Cremoux P, Poupon MF, y col.: Activity of docetaxel with or without estramustine phosphate versus mitoxantrone in androgen dependent and independent human prostate cancer xenografts. *J Urol* vol 169, 1729-1734, 2003.
20. Savarese DM., Halabi S., y col.: Phase II study of docetaxel estramustine and low dose of hydrocortisone in men with hormone refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *J Clin Oncol* 2001;19:2509-2516.
21. Simbaldi VJ., Carducci MA., y col.: Phase II evaluation of docetaxel plus one day estramustine phosphate in the treatment in patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002; 94(5):1457-1465.
22. Kosty MP, Ferreira A., y col.: Weekly docetaxel and low dose of estramustine phosphate hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20:152b.
23. Kreis W., Budman DR y col.: Phase I trial of combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. *Ann Oncol*. 199;10:33-38.
24. Natale RB., Zaretsky SL y col.: Phase I/II trial of estramustine and taxotere in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer. (abstract 1343). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:38a.