

Cáncer de próstata: terapia multimodal

Prostate cancer: multimodality therapy

Álvarez-Blanco MA,¹ Figueroa-Vadillo J,² Escobar-Gómez M,¹ Rosas-Ramírez A,³ Enríquez-Barrera M.⁴

▷ RESUMEN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el hombre adulto y la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo con 254,000 defunciones y 782,000 casos nuevos en el 2007. En Estados Unidos, en el mismo año, se registraron 218,890 casos con 27,050 decesos, lo que representa la segunda causa de muerte por cáncer en varones en ese país. En México, la mortalidad se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto.

Conforme avanza la edad, la incidencia aumenta en forma significativa. La supervivencia general ha mejorado en los últimos 30 años, de 92 y 61% a 10 y 15 años respectivamente, a 5 años del 100% para la enfermedad localizada y 33% para la metastásica; 90% se diagnostica en etapa local y/o regional. Las diferentes modalidades terapéuticas disponibles en la actualidad incluyen cirugía, radioterapia, terapia hormonal, quimioterapia y bifosfonatos. Estudios aleatorizados analizan el beneficio potencial de la terapia blanco.

El presente trabajo intenta revisar los conceptos actuales acerca del tratamiento del cáncer de próstata en la era de la terapia multimodal.

Palabras clave: cáncer de próstata, terapia multimodal.

▷ ABSTRACT

Prostate cancer is the second most frequently diagnosed cancer in men. Worldwide, 782,000 new cases and 254,000 deaths were reported in 2007 and in the United States it was 218,890 cases with 27,050 deaths, respectively. Prostate cancer is the sixth leading cause of cancer death in men worldwide and the second in the United States. In Mexico the mortality rates are rising in the last two decades and actually is the leading cause of cancer death in men.

The overall survival has improved in the last 30 years. Actually is 92 and 61% at 10 and 15 years, respectively. For localized disease the survival at 5 years is 100% and 33% for metastatic disease; 90% of cases has diagnosed as localized disease. The different therapeutics alternatives available nowadays are surgery, radiation therapy, androgen deprivation therapy, chemotherapy and bisphosphonates. Randomized clinical trials to tray demonstrate the benefit of targeted therapy.

This paper intent to review the current concepts about the treatment of prostate cancer in the multimodality therapy era.

Key words: prostate cancer, multimodality therapy.

1 Médico Adscrito a la Unidad de Quimioterapia. 2 Jefatura de la Unidad de Quimioterapia. 3 Servicio de Urología, Área de Oncología. 4 Médico Adscrito a la Unidad de Radioterapia. División de Medicina, Servicio de Oncología. Hospital General de México O.D.

Correspondencia: Dr. Mario A. Álvarez Blanco. Tepic 139-608, Col. Roma Sur, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06760. México D.F. Celular: 55-54-53-11-73. Correo electrónico: marioonco@hotmail.com

▷ INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más frecuente en el hombre adulto. Se considera que en 2007 se presentaron 782,600 casos nuevos con 254,000 defunciones a nivel mundial y en Estados Unidos 218,890 casos con 27,050 decesos, lo que representa la sexta causa de muerte por cáncer en varones en el mundo y la segunda en la Unión Americana. En México, la mortalidad se ha incrementado en las últimas dos décadas y actualmente constituye la principal causa de muerte por cáncer en el hombre adulto.

Conforme avanza la edad, la incidencia aumenta en forma significativa. La supervivencia general ha mejorado en los últimos 30 años. En los últimos cinco años, la supervivencia para la enfermedad localizada fue de 100% y para la enfermedad metastásica 33%. Aproximadamente 70% de los cánceres de próstata se diagnostican en varones mayores de 65 años y de éstos, 90% se diagnostican en etapa local y/o regional.

Actualmente, la supervivencia general calculada a 10 y 15 años es de 92 y 61%, respectivamente. Esta mejoría se atribuye al diagnóstico temprano asociado con el uso rutinario del antígeno prostático específico, de la exploración digital-rectal y a algunos avances en el tratamiento. En este contexto, se han definido mejor las indicaciones y beneficios de los diferentes tratamientos disponibles como son la cirugía, la radioterapia, el bloqueo androgénico, la quimioterapia y los bifosfonatos. Asimismo, están en marcha estudios aleatorizados para demostrar la utilidad de nuevos fármacos y regímenes de tratamiento sistémico, incluyendo a las terapias blanco.¹⁻⁷ La carcinogénesis, los factores de riesgo, la detección oportuna, el abordaje diagnóstico, así como la clasificación clínica e histológica del cáncer de próstata han sido revisados recientemente.⁸ El presente trabajo intenta revisar los lineamientos actuales y las indicaciones de las diferentes modalidades de tratamiento del cáncer de próstata en la era de la terapia multimodal.

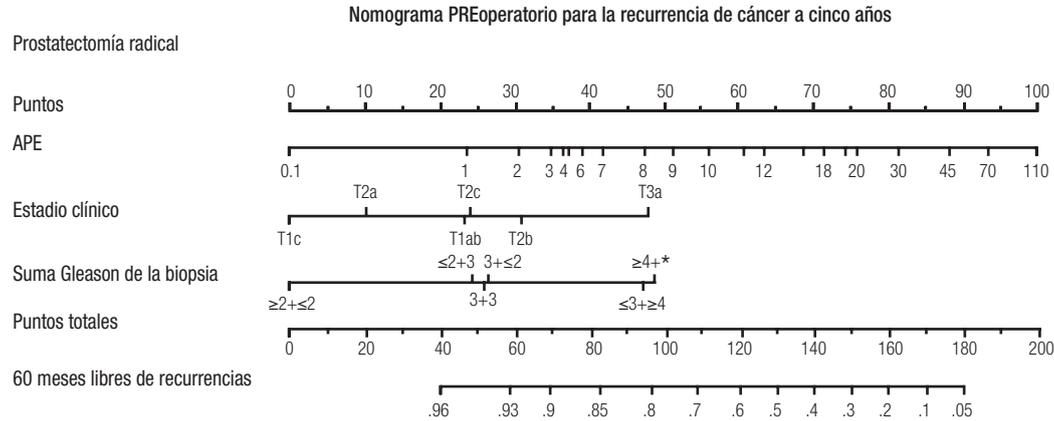
▷ TERAPIA MULTIMODAL: CIRUGÍA

El tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer de la próstata se encuentran en función directa de la etapa. Para la enfermedad temprana, la determinación del nivel sérico de antígeno prostático específico (APE), el ultrasonido transrectal, la resonancia magnética endorrectal y la resonancia magnética espectroscópica son de gran utilidad para determinar la localización del tumor, la presencia o no de invasión extraprostática, de las vesículas seminales y/o metástasis ganglionares. Estos factores, además del grado histológico en la escala de Gleason,

nos ayudan a determinar qué pacientes son candidatos a prostatectomía radical.⁹⁻¹¹ Hoy día, los mejores candidatos son pacientes con una expectativa de vida de 10 años o más, con tumor no palpable, confinado a la próstata y de grado bajo o intermedio.¹² La prostatectomía radical ha evolucionado en la última década, de tal forma que se puede realizar con la técnica tradicional abdominal abierta, por vía laparoscópica trans o extraperitoneal e inclusive, asistida por robótica. Esta cirugía debe realizarse por especialistas entrenados en el tratamiento del cáncer de próstata y la mejor técnica será aquella en la que el cirujano tenga mayor experiencia. En centros oncológicos con recursos para realizar cirugía de invasión mínima y robótica, los resultados comparados con los de la cirugía abierta son similares en cuanto a complicaciones, secuelas funcionales y eficacia terapéutica, no obstante como es obvio, se requiere de una curva de aprendizaje.¹³⁻¹⁷ Las complicaciones más frecuentes de la prostatectomía radical en manos expertas son: disfunción eréctil, la cual ha disminuido gracias a la preservación neurovascular. Quinlan y cols., reportaron que 68% de los 503 pacientes que fueron potentes previo a la cirugía, mantuvieron la potencia en forma postoperatoria. Los factores asociados a conservar una función eréctil normal fueron: paciente joven, estadio clínico-patológico temprano y preservación. En 24 a 48 meses, 80% de los pacientes con disfunción eréctil postoperatoria recuperan la potencia, en ocasiones con apoyo de inhibidores de la fosfodiesterasa como sildenafil o vardenafil, en pacientes adecuadamente seleccionados. Otra complicación frecuente es la incontinencia urinaria, la cual ha sido reportada en centros con experiencia en un rango de 15 a 20%. Los factores asociados para conservar la continencia urinaria son: paciente joven, preservación de ambos paquetes neurovasculares, ausencia de estenosis en la anastomosis, preservación de una longitud uretral funcional, eversión del cuello vesical y un volumen prostático pequeño. Otra más es la fuga de la anastomosis uretrovesical, la cual se presenta hasta en 13% de los casos y la estenosis de la misma en 0.5 a 2% después de prostatectomía radical laparoscópica o perineal y hasta en 17% después de cirugía radical retropúbica. Otras complicaciones menos habituales son: lesión ureteral, lesión intestinal, trombosis venosa y hemorragia. La mortalidad operatoria es de aproximadamente 0.5%.¹⁸⁻²³ La integración de variables clínico-patológicas nos ayudan a determinar si la enfermedad se encuentra en el grupo de bajo, intermedio o alto riesgo. Los factores más importantes a considerar son el grado del T, el nivel sérico preoperatorio del APE y el grado de acuerdo con la escala de Gleason. Nuevos métodos

Imagen 1.

Nomograma para predecir en forma preoperatoria la recurrencia del cáncer de próstata a 5 años



Instrucciones para los médicos: localice el APE del paciente en el eje respectivo. Proyecte una línea hacia arriba que cruce con el eje de los Puntos sobre la recurrencia que recibe el paciente en función de su nivel de APE. Repita este proceso para los ejes Estadio clínico y Suma Gleason de la biopsia; en cada caso, trace una línea hasta el eje de Puntos. Sume los puntos obtenidos por cada predictor y ubique este resultado en el eje de Puntos Totales, de la que trace

una línea hacia abajo para localizar la probabilidad libre de recurrencia en 60 meses para este paciente, asumiendo que no muera antes por otra razón.

NOTA: Este nomograma no es aplicable en hombres quienes no sean candidatos a prostatectomía radical por cualquier medio. Usted puede usar este instrumento sólo en hombres quienes han sido seleccionados a prostatectomía radical como tratamiento a su cáncer de próstata.

Instrucciones hacia el paciente: "Sr. X; si consideramos a 100 hombres como usted, podríamos esperar entre < porcentaje de predicción del nomograma - 10%> a < porcentaje de predicción + 10%> para permanecer libre de enfermedad por 5 años después de su prostatectomía radical. Su recurrencia superados los 5 años, es muy rara"

Kattlan MW et al: JNCI 1998;90:766-771.

para evaluar preoperatoriamente el riesgo de encontrar ganglios positivos, invasión a las vesículas seminales e invasión extracapsular, se han conjuntado en forma de nomogramas y pueden predecir con alta seguridad qué pacientes son los mejores candidatos a cirugía y el índice de falla clínica después de prostatectomía radical.²⁴⁻²⁶ (**Imagen 1.**)

▷ **CIRUGÍA PALIATIVA**

En pacientes con enfermedad avanzada una complicación frecuente es la obstrucción urinaria. En estos casos, la resección transuretral paliativa es una opción viable, ya que mejora la calidad de vida, con mínima morbilidad y mejoría significativa de los síntomas. La enfermedad ósea está presente en 90% de los pacientes con cáncer de próstata metastásico; 1-12% de estos pacientes pueden desarrollar compresión medular, la cual es una urgencia oncológica con alto riesgo de secuelas funcionales graves y disminución de la supervivencia. La cirugía descompresiva seguida de radioterapia ha demostrado mejores resultados que la radioterapia sola, no obstante, algunos pacientes no son candidatos a este procedimiento debido

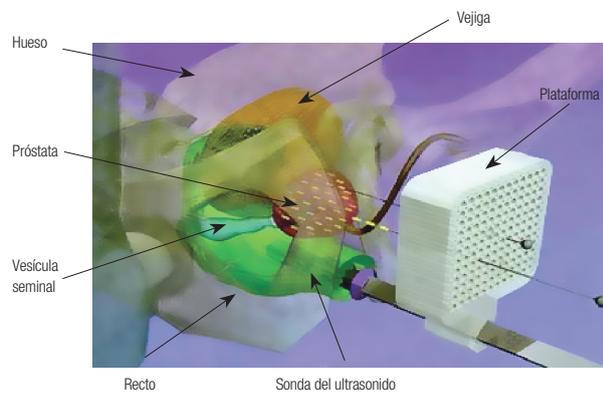
a su mal pronóstico y a comorbilidades asociadas con su enfermedad y edad.²⁷⁻³¹

▷ **RADIOTERAPIA**

El tratamiento más adecuado para el cáncer confinado a la próstata, aún es motivo de controversia. Los resultados con radioterapia externa, conformacional tridimensional, braquiterapia o prostatectomía radical han sido similares en la mayoría de la series, con seguimiento hasta de 15 años o mayor. La braquiterapia es una alternativa atractiva en enfermedad temprana, ya que puede administrarse en una sola sesión, en forma ambulatoria, con riesgo de morbilidad menor que con radioterapia externa y/o conformacional. Es aconsejable para pacientes con tumores T1-2, con Gleason menor de 7, sin evidencia de metástasis ganglionares y con APE menor de 15 ng, no candidatos a prostatectomía radical. Para pacientes mayores de 65 años, constituye la mejor opción terapéutica (**Imagen 2**).

En tumores localmente avanzados se prefiere la radioterapia conformacional o la radioterapia externa con dosis mayores a las convencionales, combinada con bloqueo androgénico total, con resultados similares a los

Imagen 2.
Braquiterapia



obtenidos con cirugía más terapia hormonal. Dentro de las complicaciones asociadas a la radioterapia externa se encuentran los síntomas urinarios irritativos y obstructivos, mismos que se presentan en aproximadamente un tercio de los pacientes que han recibido una dosis mayor a 70 Gy, en especial en aquellos con un volumen prostático pre-tratamiento mayor a 43 cm³, estas complicaciones suelen presentarse 2 a 3 semanas después de haber iniciado la terapia. En forma tardía puede presentarse la formación de telangiectasias vesicales, microcisto, hematuria y estenosis ureteral, esta última hasta en 10% de los pacientes. También se presentan con frecuencia manifestaciones de morbilidad digestiva como son diarrea, formación de adherencias intestinales y más frecuentemente tenesmo rectal (20%) y rectorragia (9%). Cerca de 50% de los varones tratados con radioterapia externa pueden presentar disfunción eréctil. Un tercio de ellos se benefician con inhibidores de la fosfodiesterasa. En un estudio reciente, las complicaciones dentro de los primeros 30 días a partir del inicio del tratamiento se observaron en 6.5% de 7661 pacientes. Las más comunes fueron genitourinarias (5%), cardiovasculares (1%) e intestinales (0.6%) y se observó una relación directamente proporcional con la edad del paciente. La mortalidad en este grupo fue de 0.1%. Las complicaciones asociadas a braquiterapia se presentan en cerca de la mitad de los pacientes. Las más frecuentes son las urinarias (33.8%), las digestivas (21%) y la disfunción eréctil (16.7%). La mayoría de ellas se resolvieron con tratamiento conservador y sólo requirieron de procedimientos invasivos 10.3, 0.8 y 4%, respectivamente. Dos técnicas desarrolladas en años recientes son la radioterapia conformacional y la radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen. Estas modernas técnicas han

permitido incrementar la dosis de radiación al lecho tumoral en aproximadamente 10% al mismo tiempo que se disminuye la exposición de los tejidos sanos, con lo que se ha disminuido significativamente la frecuencia de complicaciones.³²⁻⁴⁷

▷ RADIOTERAPIA PALIATIVA

En pacientes con enfermedad metastásica o con recurrencia irrecusable, la radioterapia paliativa juega un papel importante en el control del dolor. En presencia de metástasis óseas, puede utilizarse radioterapia externa con posibilidades de respuesta objetiva alrededor de 80%. El tratamiento habitual consiste en administrar 30 Gy en 10 fracciones. Recientemente Hartsell y cols., publicaron un estudio prospectivo, aleatorizado en el que compararon la eficacia de administrar el tratamiento habitual *vs.* 8 Gy en una sola fracción en pacientes con metástasis óseas sintomáticas. Las respuestas completas y parciales fueron de 15 y 50% *vs.* 18 y 48%, respectivamente. La incidencia de fractura patológica fue de 5 y 4%. La necesidad de retratamiento fue superior en el brazo de 8 Gy (18%) *vs.* 9% en el de 30 Gy. (*p* menor de 0.001). Los autores recomiendan el tratamiento en una sola fracción, ya que en caso de requerirse retratamiento éste es simple y efectivo. Otra arma terapéutica en estos casos es la radioterapia interna intravenosa con radionúclidos. El tratamiento con samario-153 ha logrado control del dolor hasta en 72% de los pacientes tratados, con una duración de respuesta de aproximadamente 3 meses y con la ventaja de poder administrar nuevamente el tratamiento en caso necesario. Finalmente, el uso de quimioterapia concomitante con radionúclidos, específicamente samario (153Sm-EDTMP) en pacientes con metástasis óseas de cáncer de próstata refractario a tratamiento hormonal parece mejorar la supervivencia, sin toxicidades aditivas. Se requiere de una evaluación prospectiva que confirme estos hallazgos.⁴⁸⁻⁵³

▷ TERAPIA HORMONAL

La primera evidencia de que el cáncer de próstata es sensible a manipulación hormonal, fue publicada por Huggins y cols., en 1941. Ellos encontraron respuesta en el tumor y sus metástasis, así como una disminución de los niveles de fosfatasa ácida después de orquiectomía bilateral o de la administración de estrógenos.⁵⁴⁻⁵⁵ El papel del tratamiento hormonal adyuvante en pacientes con enfermedad localizada y con alto riesgo de recurrencia no ha sido establecido. El resultado final del protocolo 30846 de la EORTC, después de 13 años de seguimiento, demostró una supervivencia similar

cuando se administró terapia hormonal inmediata *vs.* el momento de la progresión, en pacientes con ganglios positivos. De igual manera, la terapia hormonal antes de la cirugía, a pesar de influir en los límites quirúrgicos, no ofrece beneficio en supervivencia ni en intervalo libre de enfermedad. Cuando se ha administrado antes de la radioterapia, no se ha observado un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia general. Algunos estudios han sugerido beneficio en pacientes con tumores de alto grado con ganglios positivos y localmente avanzados, cuando se administra radioterapia externa y bloqueo androgénico concomitante, el cual se prolonga durante 4 a 6 meses. En estos casos se ha observado un beneficio en el tiempo a la progresión bioquímica (elevación del APE), en la mortalidad específica por cáncer de próstata y en la mortalidad por cualquier causa, en pacientes con una velocidad del APE pre-tratamiento mayor a 2 ng/mL/año.⁵⁶⁻⁶⁶ Para pacientes con enfermedad avanzada, la información disponible sugiere que la supresión androgénica temprana, reduce la progresión de la enfermedad y las complicaciones asociadas a ésta, además de proveer de un modesto, pero significativo beneficio en la supervivencia a 10 años.⁶⁷

Los análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (leuprolide, goserelina) combinados con antiandrógenos (flutamida, bicalutamida, nilutamida), son el tratamiento de elección para pacientes que debutan con enfermedad metastásica; no obstante, recientemente se ha propuesto realizar el bloqueo androgénico total en forma secuencial, con base al comportamiento del APE, lo cual disminuye la toxicidad y los costos del tratamiento, sin afectar la supervivencia. Se sugiere iniciar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH). Cuando se administra el análogo solo, puede presentarse el fenómeno conocido como “flare” y que se atribuye a un incremento transitorio de los niveles séricos de testosterona debido a una estimulación inicial de LH-RH. Su traducción clínica es un incremento transitorio en la intensidad de los síntomas, aunque puede ser fatal en aquellos pacientes con gran volumen tumoral. Para prevenir el “flare”, se debe administrar un antiandrógeno durante las primeras dos semanas del tratamiento, con lo que se inhibe la estimulación del incremento de la testosterona a nivel del receptor androgénico.⁶⁸⁻⁷⁷ Otra alternativa aún no aceptada fuera de estudios clínicos es la supresión androgénica intermitente. Este concepto fue introducido por Klotz y cols., en 1986 y seguido por estudios a nivel celular y en animales de experimentación. Al mantener clonas hormonosensibles con la terapia intermitente, podría prevenirse la ocupación del tumor por células resistentes, manteniendo así

la hormonodependencia del tumor por periodos prolongados. La evidencia clínica actual en favor del bloqueo androgénico intermitente se debe a resultados de cuatro estudios clínicos en los que no se observaron iguales resultados en relación con el bloqueo continuo; pero con menor costo y morbilidad, y con mejor calidad de vida de los pacientes. Se requiere urgentemente de un estudio aleatorizado y multicéntrico que corrobore estos hallazgos.⁷⁸⁻⁸² El promedio de tiempo a la progresión con bloqueo androgénico total en pacientes que debutan con enfermedad metastásica oscila entre 18 y 24 meses. En estos casos, al suspender el antiandrógeno puede observarse una disminución de más de 50% en el nivel sérico del APE, esta respuesta se obtiene en 20-30% de los pacientes y se conoce como “*antiandrogen withdrawal*”. Cuando se combina el retiro del antiandrógeno con ketoconazol e hidrocortisona o prednisona a bajas dosis no hay mejoría en la supervivencia, pero sí un mejor control del dolor. El promedio de duración de la respuesta es de 5 meses.⁸³⁻⁸⁶ Cuando el marcador persiste elevado o vuelve a elevarse después del “*withdrawal*”, se puede intentar una segunda línea de terapia hormonal con dosis altas de bicalutamida con un índice de respuestas entre 14 y 20% y con una duración de aproximadamente 4 meses. Otra opción es nilutamida a dosis de 150 a 300 mg/día, con respuestas entre 29 y 50% y con duración de la misma entre 7 y 11 meses. Al progresar a segunda línea de terapia hormonal, la enfermedad se considera andrógeno-independiente y el paciente es candidato a quimioterapia. En pacientes bajo terapia hormonal quienes tienen niveles séricos de testosterona correspondientes a castración y cursan con progresión de la enfermedad, ésta se considera castración-independiente. Aun en pacientes con niveles de castración, se ha encontrado un incremento en la conversión intracelular de andrógenos suprarrenales a testosterona y dihidrotestosterona a través de un mecanismo de adaptación de la célula prostática a la deprivación androgénica y puede ser un potencial blanco terapéutico. En este contexto, abiraterona, una droga que inhibe a la enzima CYP17 que juega un papel importante en la producción de hormonas como la testosterona, reduce hasta en 90% los niveles de APE en pacientes con enfermedad hormonorretractaria.⁸⁷⁻⁹⁶ El bloqueo androgénico total causa una pérdida significativa de la masa ósea y muscular, con evolución hacia la osteoporosis y un incremento en la presentación de fracturas. La incidencia de las mismas es 7 a 45 veces más frecuente que en pacientes sin bloqueo hormonal. El ejercicio es probablemente la mejor protección contra estos efectos. No obstante, el uso de ácido zoledrónico incrementa la masa ósea en forma significativa y disminuye el riesgo de fracturas. Estudios

iniciales demostraron estos efectos cuando se administraron 4 mg cada 3 meses, durante el primer año del tratamiento. Un estudio más reciente demostró que una sola dosis anual de ácido zoledrónico incrementa la densidad ósea lumbar en forma similar a la reportada con la administración trimestral. En presencia de metástasis óseas, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3-4 semanas, disminuye significativamente el dolor, el consumo de opiáceos y la presentación de eventos óseos como fracturas. Su uso puede prolongarse con seguridad hasta por 24 meses. Las complicaciones más comunes asociadas con los bifosfonatos son falla renal, por lo que se recomienda monitorear la función renal y administrar la infusión en más de 15 minutos. Otra complicación poco frecuente es la necrosis mandibular, por lo que antes de iniciar el tratamiento el paciente debe someterse a profilaxis odontológica y evitar procedimientos dentales invasivos durante la terapia.⁹⁷⁻¹⁰⁴

▷ QUIMIOTERAPIA

En pacientes con enfermedad, resistente a tratamiento hormonal, la siguiente opción terapéutica es quimioterapia. Durante muchos años se intentó encontrar un esquema eficaz, sin lograrlo. En 1996 se publicó un estudio aleatorizado que demostró un beneficio en la paliación de síntomas utilizando mitoxantrona más prednisona *vs.* prednisona sola, sin mejoría de la supervivencia.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ En 2004 se publicaron dos estudios aleatorizados que demostraron un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia general. El primero de ellos llamado TAX 327, aleatorizó a 1006 pacientes con cáncer de próstata metastásico y hormonoindependientes en tres grupos: docetaxel 75 mg/m²SC IV c/21 días + prednisona 5 mg VO c/12 h continuamente, *vs.* docetaxel 30 mg/m² c/semana x 5 a 6 semanas + prednisona 5 mg VO c/12 h continuamente *vs.* mitoxantrona 12 mg/m² c/21 días + prednisona 5 mg VO c/12 h continuamente. La duración del tratamiento en los tres brazos fue de 30 semanas. La mediana de supervivencia fue de 18.9 meses para todo el grupo. El análisis por subgrupos mostró que la mediana de supervivencia en meses fue de 18.9, 17.3 y 16.4 para los pacientes tratados con docetaxel cada 3 semanas + prednisona, docetaxel semanal + prednisona y mitoxantrona + prednisona, respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa entre los tres grupos a favor de docetaxel cada 3 semanas más prednisona. En este estudio, se observó mayor beneficio en pacientes de 69 años de edad o mayores y en asintomáticos *vs.* sintomáticos. También se observó que, el tiempo de doblaje del APE es un predictor de supervivencia: Con un tiempo de doblaje menor a

un mes, la supervivencia media fue de 13.3 meses *vs.* 25 meses cuando el tiempo de doblaje fue mayor a 6 meses (*p* menor de 0.001).¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ El segundo estudio es conocido como SWOG 99-16. En éste, se aleatorizaron 674 pacientes para recibir estramustina 280 mg VO 3 veces/día/ 5 días + docetaxel 60 mg/m²SC cada 21 días o mitoxantrona 12 mg/m²SC + prednisona 5mg VO c/12 h, continuamente. La mediana de supervivencia para el subgrupo tratado con docetaxel + estramustina fue de 17.5 *vs.* 15.6 meses para el subgrupo con mitoxantrona + prednisona, con una diferencia estadísticamente significativa (*p* = 0.02). La mediana de tiempo a la progresión también fue mejor para el subgrupo con docetaxel: 6.3 *vs.* 3.2 meses (*p* < 0.001).¹¹⁰ La duración exacta del tratamiento con quimioterapia aún no ha sido definida y no existe una segunda línea eficaz de tratamiento después de 10 a 12 ciclos de docetaxel. En el estudio ASCENT, los autores intentaron determinar la eficacia de docetaxel semanal a dosis de 36 mg/m² con o sin calcitriol, administrado en 3 de cada 4 semanas, de manera intermitente.

El tratamiento era suspendido al observarse un descenso del APE en más de 50% o a una cifra de 4 ng/mL o menor (*treatment holiday*). Entonces, se monitorizaba el comportamiento sérico del APE cada 4 semanas y estudios de imagen cada 8 semanas en caso de tener enfermedad medible. Cuando se elevaba el APE nuevamente en 50% o más o era de 2 ng/mL o mayor, o había evidencia radiológica o clínica de progresión se reiniciaba el tratamiento. En los 45 pacientes estudiados, la mediana de tiempo después de la primera suspensión del tratamiento fue de 18 semanas. Al reiniciar el tratamiento 45.5% tuvieron respuesta manifestada por reducción del APE en 50% o más, 45.5% experimentaron estabilización de su enfermedad por al menos 12 semanas y 9% tuvieron progresión.¹¹¹

▷ VALORACIÓN DE LA RESPUESTA

Para valorar la respuesta a la terapia sistémica en pacientes con enfermedad metastásica castración-independiente dentro de estudios clínicos, las recomendaciones del "Prostate Cancer Clinical Trials Working Group" son: realizar una determinación del APE, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y evaluación de síntomas cada 3-4 semanas, estudios de imagen incluyendo gammagrama óseo, tomografía computarizada y/o resonancia magnética nuclear cada 12 semanas. En la práctica clínica, se recomienda continuar con el tratamiento sistémico por lo menos 12 semanas, antes de realizar una valoración integral de la respuesta clínica. Lo anterior bajo el concepto teórico de permitir una adecuada exposición al fármaco,

ya que frecuentemente se observa una elevación transitoria del APE o un incremento de los síntomas, antes de percibirse una mejoría clínica o un descenso del marcador.¹¹² Con base al estudio TAX 327 hoy día la primera línea de quimioterapia considerada como estándar en cáncer de próstata metastásico hormonorrefractario es docetaxel cada 3 semanas más prednisona. Los pacientes que más se han beneficiado son aquellos con APE menor de 115 ng/mL, sin dolor, con Karnofsky igual o mayor a 90% y sin involucro visceral.¹⁰⁹

El tiempo de doblaje del APE es un factor importante que predice recurrencia en enfermedad localizada y supervivencia en enfermedad avanzada.¹¹³⁻¹¹⁷

► NOMOGRAMAS

Actualmente, el grupo de Urología del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, ha desarrollado una serie de tablas logarítmicas que predicen con alta precisión la posibilidad de recaída, invasión extraprostática, ganglios positivos, malignidad en función del nivel del APE, etc. Estas tablas predictivas llamadas nomogramas cada vez ganan más aceptación en la comunidad médica urológica y oncológica. Desafortunadamente, muchos nomogramas se basan en resultados de estudios retrospectivos y hoy en día se están realizando estudios prospectivos para definir su valor real. Basados en los resultados del estudio TAX 327, Armstrong y cols., identificaron diez variables pronósticas independientes y han propuesto un nomograma que intenta predecir con certeza la supervivencia a 1, 2 y 5 años en pacientes con cáncer de próstata metastásico y hormonoindependiente tratados con docetaxel-prednisona.

El índice de concordancia en este estudio fue de 0.69 y dentro de los factores identificados se encuentra el tiempo de doblaje del APE, la intensidad del dolor, la forma de progresión y el número de sitios con metástasis.¹¹⁸⁻¹²³

► CONCLUSIÓN

El tratamiento del cáncer de próstata es multidisciplinario y la terapia estándar hasta hoy incluye cirugía, radioterapia, terapia hormonal y quimioterapia. Aun está por dilucidarse el papel de nuevas combinaciones y drogas como satraplatino, terapias blanco como los inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab, aflibercept), antagonistas del receptor de endotelina, anticuerpos contra RANKL como denosumab, abiraterona.¹²⁴⁻¹³⁰ Estas nuevas drogas podrán en un futuro formar parte de la terapia multimodal del cáncer de próstata, con lo que posiblemente se mejore la supervivencia y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Bibliografía

1. Global Cancer Facts & Figures 2007. American Cancer Society 2007;16.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
3. Etzioni R, Berry KM, Legler JM and Shaw P. Prostate-specific antigen testing in black and white men: an analysis of medicare claims from 1991-1998. *Urology* 2002;59(2):251-5.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2001.
5. Registro Nacional del Cáncer 1993.
6. Chang SS and Kibel AS. The role of systemic cytotoxic therapy for prostate cancer. *BJU International* 2008;103:8-17.
7. Marine Gross-Goupil, Christophe Massard, Karim Fizazi. Integrating Molecular Oncology into Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8(3):114-19.
8. Álvarez-Blanco MA, Escudero-de los Ríos PM, Hernández-Toriz N. Cáncer de Próstata. *Rev Mex Urol* 2008;68(4):250-9
9. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30(2):293-302.
10. D'Amico AV Whittington R, Malkowicz SB et al. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1995;154(1):131-8.
11. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: Prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology* 2000;56(2):283-8.
12. Bianco FJ, Wood DP Jr, Cher ML et al. Ten-year survival after radical prostatectomy: specimen Gleason score is the predictor in organ-confined prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;1(4):242-7.
13. Kundra V, Silverman PM, Matin SF and Choi H. Imaging in Oncology from The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center: Diagnosis, Staging, and Surveillance of Prostate Cancer. *AJR* 2007;189: 830-44.
14. Donovan MJ, Hamann S, Clayton M et al. Systems pathology approach for the prediction of prostate cancer progression after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2008;26(24):3916-7.
15. Herrmann TR, Rabenalt R, Stolzenburg JU et al. Oncological and functional results of open, robot-assisted and laparoscopic radical prostatectomy: does surgical approach and surgical experience matter? *World J Urol* 2007;25(2):149-60.
16. Ghavamian R, Schenk G, Oenig DM et al. Overcoming the steep learning curve of laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience. *J Endourol* 2004;18(6):567-71.
17. Melman A, Boczek J, Figueroa J, Leung AC. Critical surgical techniques for radical perineal prostatectomy. *J Urol* 2004;171(2 pt 1):786-90.
18. Quinlan DM, Epstein JI, Carter BS, Walsh PC. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991;145:998-1002.
19. Hatzimouraditis K, Burnett AL, Hatzichristou D et al. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in Postprostatectomy Erectile Dysfunction: A Critical Analysis of the Basic Science Rationale and Critical Application. *Eur Urol* 2008;55(2):334-47.
20. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1707-1713.
21. Katz R, Salomon L, Hoznek A et al. Patient reported sexual function following laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2002;168:2078-2082.
22. Michaelson MD, PhD, Cotter SE, Gargollo PC et al. Management of complications of prostate cancer treatment. *CA Cancer J Clin* 2008;58:196-213.
23. Walsh PC. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2007;177:1632-1635.
24. D'Amico A. Combined modality staging in predicting prostate specific antigen outcome after definitive local therapy for men with clinically localized prostate cancer. In: Kantoff P, Carroll PR, D'Amico AV, eds. Prostate Cancer Principles and Practice. Philadelphia Lippincott, Williams and Wilkins, 2002:254-68.
25. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al. Validation Study of the Accuracy of a Postoperative Nomogram for Recurrence after Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):951-6.
26. Makoto O, Kattan MW, Hideshige K et al. Predicting the Presence and Side of Extracapsular Extension: A Nomogram for Staging Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171(5):1844-9.
27. Crain DS, Amling CL and Kane CJ. Palliative Transurethral Prostate Resection for Bladder Outlet Obstruction in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171:668-671.
28. Smith Jr. JA, Soloway MS and Young MJ. Complications of advanced prostate cancer. *Urology* 1999;54(6) Suppl 1:8-14.

29. Tazi H, Manunta A, Rodriguez A, Patard JJ, Lobel B, Guille F. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:527-532.
30. Abraham JL. Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression. *J Support Oncol* 2004;2:377-88.
31. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF *et al*. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-648.
32. Horwitz EM, Feigenberg SJ and Uzzo RG. The treatment of non-metastatic prostate cancer with external beam radiation therapy. *Minerva Urol Nephrol* 2004;56(2):173-88.
33. Machtens S, Baumann R, Hageman J *et al*. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(3):289-95.
34. Perez CA, Michalski JM, Purdy JA *et al*. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of the prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):629-37.
35. Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):129-36.
36. Sharkey J, Cantor A, Solc Z *et al*. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005;4(1):34-44.
37. Potters L, Morgenstem C, Calugaru E *et al*. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562-6.
38. Soloway M, Roach M 3rd. Prostate cancer progression after therapy of primary curative intent: a review of data from prostate-specific antigen era. *Cancer* 2005;1(104):2310-22.
39. Akakura K, Suzuky H, Ichikawa T *et al*. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006;36(12):789-93.
40. Colberg JW, Decker RH, Khan AM *et al*. Surgery versus implant for early prostate cancer: results from a single institution, 1992-2005. *Cancer J* 2007;13:229-32.
41. Muren LP, Wasbo E, Helle SI *et al*. Intensity-modulated radiotherapy of pelvic lymph nodes in locally advanced prostate cancer: planning procedures and early experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1034-41.
42. Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B *et al*. Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:83-9.
43. Widmark A, Franson P, Tavelin B. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 1994;74:2520-32.
44. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM *et al*. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcome study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-67.
45. Shabbir MH, Alibhai H, Leach M and Warde P. Major 30-Day Complications after Radical Radiotherapy. *Cancer* 2009;115(2):293-302.
46. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA and Earle CC. Patient and Treatment Factors Associated With Complications After Prostate Brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24:5298-304.
47. Soete G, Verellen D, Storme G. Image guided radiotherapy for prostate cancer. *Bull Cancer* 2008;95 (3):374-80.
48. Lutz ST, Chow EL, Hartsell WF, Konski AA. A review of hypofractionated palliative radiotherapy. *Cancer* 2007;109(8):1462-70.
49. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42(6):895-906.
50. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW *et al*. Randomized Trial of Short Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804.
51. Crook J. Radiation Therapy and radio-nuclides for palliation of bone pain. *Urol Clin North Am* 2006;33(2):219-26.
52. Dolezal J, Vizda J, Odrázká K. Prospective evaluation of samarium-153-EDTMP radionuclide treatment for bone metastases in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urol Int* 2007;78(1):50-7.
53. Ricci S, Boni G, Pastina I *et al*. Clinical benefit of bone-targeted radiometabolic therapy with 153Sm-EDTMP combined with chemotherapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34(7):1023-30.
54. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
55. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV. Studies in prostatic cancer: II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-23.
56. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberg MA. A structured debate: immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer- evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001;166(2):508-16.
57. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M *et al*. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58:146-151.
58. Messing EM, Manola J, Yao J *et al*. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472-9.
59. Schröder FH, Kurth KH, Fossa SD *et al*. Early Versus Delayed Endocrine Treatment of T2-T3 pN1-3 M0 Prostate Cancer without Local Treatment of the Primary Tumor: Final Results of European Organization for the Research and Treatment of Cancer Protocol 30846 After 13 Years of Follow-up (A Randomized Controlled Trial). *Eur Urol* 2009;55(1):14-22.
60. Soloway M, Sharifi R, Wajzman Z *et al*. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical B2(T2bNxM0) prostate cancer. *J Urol* 1995;154(2):424-8.
61. Schulman CC, DeBruyne FMJ, Foster G *et al*. 4-year follow-up results of a European prospective randomized study on neoadjuvant hormonal therapy prior to radical prostatectomy in T2-3N0M0 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38(6):706-13.
62. Potters L, Torre T, Ashley R *et al*. Examining the role of neoadjuvant androgen deprivation in patients undergoing prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2000;18 (6):1187-1192.
63. Roach III M, Bae K, Speight J *et al*. Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91.
64. Bolla M, González D, Warde P *et al*. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and gosereline. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
65. Granfors T, Modig H, Damber JE *et al*. Combined orchiectomy and external radiotherapy vs radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159:2030-4.
66. D'Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA and Chen MH. Six-Month Androgen Suppression Plus Radiation Therapy Compared With Radiation Therapy Alone for men With Prostate Cancer and a Rapidly Increasing Pre-treatment Prostate-Specific Antigen Level. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4190-95.
67. Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. The Cochrane Database of Systematic Reviews. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Accessed on line August 11, 2008.
68. McLeod DG, Crawford ED, DeAntoni EP. Combined androgen blockade: the gold standard for metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(Suppl 3):70-7.
69. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomized trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1491-8.
70. Murphy JC, Srinivas S, Terris MK. Flutamide administration at 500 mg daily has similar effects on serum testosterone to 750 mg daily. *J Androl* 2004;25:630-4.
71. Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T *et al*. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer: interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(1):20-8.
72. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S *et al*. Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;101:1096-100.
73. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-44.
74. Lukka H, Waldron T, Koltz L *et al*. Maximal Androgen Blockade for the treatment of metastatic prostate cancer- a systematic review. *Curr Oncol* 2006;13(3):81-93.
75. Waxman J, Man A, Hendry WF *et al*. Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotrophin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *Br Med J* 1985;5:912-17.
76. Schulze H, Senge T. Influence of different types of antiandrogens on luteinizing hormone-releasing hormone analogue-induced testosterone surge in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144:934-941.

77. Perlmutter MA, Lepor H. Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Rev Urol* 2007;9(Suppl 1):S3-S8.
78. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71:2782-90.
79. Sato N, Gleave ME, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression delays time to androgen-independent progression in the LN CaP prostate tumor model. *J Urol* 1995;153:282a.
80. Pathak AS, Pacificar JS, Shapiro CE, Williams SJ. Determining dosing intervals for luteinizing hormone releasing hormone agonists based on serum testosterone levels: a prospective study. *J Urol* 2007;177:2132-5.
81. de Leval J, Boca P, Youssef E et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163-71.
82. Seruja B and Tannock I. Intermittent androgen blockade should be regarded as standard therapy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(10):574-6.
83. Rennie PS, Bruhovsky N, Coldman AJ. Loss of androgen dependence is associated with an increase in tumorigenic stem cells and resistance to cell-death genes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:843-7.
84. Gleave M.E and Small EJ. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. En: Report to the Nation on Prostate Cancer 2004. Edit: Elmwood Park: Medscape. 2004;27-36.
85. Small EJ, Halabi S, Dawson NA et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent in androgen-independent prostate cancer patients a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-33.
86. HU Ming-qiu, NA Yan-qun. Metabolism of adrenal androgen and its impacts on prostate cancer after castration. *Chinese Medical Journal* 2008;121:369-374.
87. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2928-38.
88. Joyce R, Fenton MA, Rhode P et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159(1):149-53.
89. Kucuk O, Fisher E, Moynpur CM et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001;58 (1):53-8.
90. Eastham JA, and Sartor O: Nilutamide response after flutamide failure in post orchiectomy progressive prostate cancer. *J Urol* 1998;159(3):990.
91. Desai A, Stadler WM and Vogelzang NJ. Nilutamide possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001;58(6):1016-20.
92. Kassouf W, Tanguay S and Aprikian AG. Nilutamide as a second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003;169(5):1742-4.
93. Nakabayashy M, Regan MM, Lifsey D. Efficacy of nilutamide as a secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer. *Br J Urol Int* 2005;96:783-6.
94. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al. Increased Expression of Genes Converting Adrenal Androgens to Testosterone in Androgen-Independent Prostate Cancer. *Cancer Res* 2006;66(5):2815-25.
95. Mostaghel EA, Page ST, Lin DW et al. Intraprostatic Androgens and Androgen-Regulated Gene Expression Persist after Testosterone Suppression: Therapeutic Implications for Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer Res* 2007;67(10): 5033-41.
96. Attard G, Reid AHM, Yap TA et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563-4571.
97. Galvão DA and Newton RU. Review of exercise Intervention Studies in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2005;23(4):899-909.
98. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169:2008-2012.
99. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1038-1042.
100. Polascik TJ. Bone health in prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy: the role of bisphosphonates. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11(1):13-19.
101. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169 (6):2008-12.
102. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
103. Berenson JR. Recommendations for zoledronic acid treatment of patients with bone metastases. *Oncologist* 2005;10:52-62.
104. Rugerio S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:7-14.
105. Loening SA, Beckley S, Brady MF et al. Comparison of estramustine phosphate (Emcyt), methotrexate and cis-platinum in patients with advanced, hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 1983;129(5):1001-6.
106. Slack NH, Murphy GP. A Decade of experience with chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 1983;22(1):1-7.
107. Tannock I, Osoba D, Stockler MR et al. 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* 1996;14(6):1756-64.
108. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
109. Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberg M and Tannock IF. Docetaxel Plus Prednisone or Mitoxantrone Plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer: Updated Survival in the TAX 327 Study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-5.
110. Petrilak DP, Tangen CM, Hussain MHA et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Eng J Med* 2004;351:1513-20.
111. Beer TM, Ryan CW, Venner PM et al. Intermittent chemotherapy in patients with metastatic androgen-independent prostate cancer: results from ASCENT, a double-blinded, randomized comparison of high-dose calcitriol plus docetaxel with placebo plus docetaxel. *Cancer* 2008;112:326-30.
112. Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Designs and End Points of Clinical Trials for Patients with Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
113. Loberg RD, Fiehlauer JR, Pienta BA et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology* 2003;62(Suppl 6B):128-33.
114. Shulman MJ, Karam JA and Benaim EA. Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2004;63:732-6.
115. Beard C, Chen M, Cote K et al. Pretreatment predictors of posttreatment PSA doubling times for patients undergoing three-dimensional conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 2005;66:1020-3.
116. Semeniuk RC, Venner PM and North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006;68:565-9.
117. Teeter AE, Bañez LL, Presti JC et al. What are the Factors Associated with Short Prostate Specific Antigen Doubling Time after Radical Prostatectomy? A Report from the SEARCH Database Group. *J Urol* 2008;180:1980-5.
118. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pretreatment Nomogram for Predicting the Outcome of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(19):3352-9.
119. Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I et al. Validation Study of the Accuracy of a Postoperative Nomogram for Recurrence after Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(4):951-6.
120. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. Pre treatment Nomogram that Predicts 5-Year Probability of Metastasis Following Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4568-71.
121. Graefen M, Makoto O, Karakiewicz PI et al. Assessment of the enhancement in Predictive Accuracy Provided by Systematic Biopsy in Predicting outcome for Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171(1):200-203.
122. Makoto O, Kattan MW, Hideshige K et al. Predicting the Presence and Side of Extracapsular Extension: A Nomogram for Staging Prostate Cancer. *J Urol* 2004;171(5):1844-9.
123. Armstrong AJ, Garret-Mayer ES, Yang YO et al. A Contemporary Prognostic Nomogram for Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer: A TAX: A TAX27 Study Analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6396-403.

124. Verheul HM, Hammers H, Van Erp K *et al.* Vascular endothelial growth factor trap blocks tumor growth, metastases formation and vascular leakage in an orthotopic murine renal cell cancer model. *Clin Cancer Res* 2007;13(14):4201-8.
125. Ryan CJ, Lin AM, Small EJ. Angiogenesis inhibition plus chemotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer: history and rationale. *Urol Oncol* 2006;24(3):250-3.
126. Morris CD, Rose A, Curwen J *et al.* Specific inhibition of the endothelin A receptor with ZD4054: clinical and pre-clinical evidence. *Br J Cancer* 2005;92(12):2148-52.
127. Armstrong AJ, Creel P, Turnbull J *et al.* A phase I-II study of docetaxel and atrasentan in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6270-6.
128. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423(6937):337-42.
129. Armstrong AJ, George DJ. Satraplatin in the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):877-83.
130. Stenberg CN, Whelan P, Hetherington J *et al.* Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005;68(1):2-9.