

Quimioterapia no Câncer de Próstata Androgênio-Independente

Chemotherapy for Androgen Independent Prostate Cancer

Óren Smaletz*

Resumo

Quimioterapia para câncer de próstata é um assunto relativamente novo na oncologia. Uma vez que o paciente com câncer metastático apresenta progressão de doença após uma terapia de deprivação androgênica, ele passa ao estado clínico de androgênio-independência. Nesta fase, alguns pacientes podem se beneficiar de alguma outra linha de hormônioterapia, mas a quimioterapia apresenta uma outra modalidade de tratamento para este tipo de paciente. No passado, a quimioterapia era oferecida ao paciente por prover melhora da dor e da qualidade de vida. Atualmente, novas combinações a base de docetaxel podem ser oferecidas ao paciente não somente por melhorar a dor e qualidade de vida, mas também para aumentar a sobrevida global destes pacientes, com um bom perfil de tolerabilidade.

Palavras-chave

Neoplasia de próstata, metástase, quimioterapia.

Abstract

Chemotherapy for prostate cancer is a relatively new topic in oncology. Once the patient with metastatic cancer presents progressive disease after an androgenic deprivation therapy, he shifts to the androgen-independent clinical state. In this state, some patients can benefit from another line of hormonal therapy, but chemotherapy presents as another treatment modality for this type of patient. In the past, chemotherapy was offered to patients based on pain control and better quality of life. In the present, new docetaxel based combinations can be offered to patients not only for better pain control and quality of life, but also to provide a longer overall survival, with a good safety profile.

Key Words

Prostatic Neoplasms, metastasis, chemotherapy

INTRODUÇÃO

Desde a descrição original dos efeitos da castração no câncer de próstata metastático por Huggins e Hodges (1), os resultados da hormônioterapia não mudaram significativamente. Novas formas de tratamento, com perfis de toxicidade mais seguros foram desenvolvidos, mas os efeitos anti-tumorais permaneceram os mesmos. A orquiectomia ou a castração química com análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas, com ou sem o uso de anti-andrógenos promovem melhora clínica em mais de 80% dos pacientes com câncer de próstata metastático, mas eventualmente estes pacientes acabam desenvolvendo progressão de doença,

mesmo com níveis castrados de testosterona. É nesse instante que o paciente apresenta a doença no estado androgênio-independente. Não há muito sentido em separar os pacientes em diversas categorias como *androgênio (ou hormônio)-independente* ou *androgênio (ou hormônio)-refratário*, pois mais importante do que definir quantas linhas de hormônioterapia o paciente já realizou é definir onde ele se encontra na evolução de sua doença e o seu prognóstico (2).

Quando o paciente com câncer de próstata metastático apresenta-se no estado androgênio-independente (CPAI), outras linhas de hormônioterapia podem ser indicadas. Alguns pacientes podem se beneficiar da adição de um anti-andrógeno, ou da retirada do anti-andrógeno (para os pacientes que estavam em bloqueio androgênico combinado), ou de córtico-esteróides, ou de estrógenos, ou de cetozonazole em altas doses. Todavia, todas estas outras manipulações hormonais apresentam respostas inferiores a primeira linha de hormônioterapia (em geral 30%)

* Oncologista Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein e do Centro Paulista de Oncologia; Coordenador do Núcleo de Estudos Clínicos em Câncer do Instituto de Ensino e Pesquisa Albert Einstein
Av. Albert Einstein, 627/701 - 2º SS Bloco A - Morumbi - São Paulo - SP - Brasil - Tel: (11) 3747-0490 - e-mail: osmaletz@einstein.br

e com durações de resposta por volta de seis meses. Assim, fez-se necessário que novos tratamentos fossem desenvolvidos para estes pacientes.

Este texto tem o intuito de apresentar os conceitos e as novidades da quimioterapia no câncer de próstata androgênio-independente (CPAI), no paciente com metástases clínicas. Esta distinção é importante, pois com o uso cada vez mais precoce de hormônios em pacientes com recidiva bioquímica, não é incomum encontrarmos pacientes em nossas clínicas com um estado de androgênio-independência, mas onde o único indício de presença de doença é o aumento do antígeno específico prostático (PSA).

AVALIAÇÃO DE RISCO/BENEFÍCIO DO TRATAMENTO DOS PACIENTES COM CPAI.

O câncer de próstata é mais freqüente nos homens acima de cinqüenta anos. Muitos deles apresentam outras co-morbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência coronariana, mas na fase de CPAI, a chance de óbito por câncer de próstata supera a chance de outras causas de óbito (3). Quando falamos de quimioterapia para doença metastática, é importante que a relação risco/benefício seja muito bem analisada. A tabela 1 mostra alguns parâmetros para analisar a eficácia de novos tratamentos no CPAI.

Uma das dificuldades de se avaliar a eficácia de quimioterápicos em câncer de próstata se baseia na apresentação da doença metastática. Cerca de 70% dos pacientes possuem metástases ósseas, facilmente detectadas pela cintilografia óssea, mas este exame não se mostra útil na avaliação de resposta tumoral, pois pode permanecer alterado pela atividade osteoblástica reacional e não pela atividade do tumor. Assim, a análise de resposta objetiva ficava limitada aos pacientes com doença metastática visceral (pulmão, fígado) ou linfonodal, que correspondem a somente 45% dos pacientes com câncer de próstata metastático, até que no ano de 1993, investigadores do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center relataram diferença na sobrevida mediana dos pacientes que apresentavam uma redução de PSA em mais de 50% quando tratados em vários estudos clínicos, em comparação com os pacientes que apresentavam uma redução de PSA menor que 50% (4). Com a confirmação desta correlação (redução de PSA - sobrevida mediana), este marcador se tornou uma nova estratégia de avaliar a eficácia de um novo medicamento (5).

Para os pacientes com CPAI, não basta que haja uma queda no PSA em mais de 50%, ou que haja regressão da carga tumoral, se a quimioterapia não adiciona melhoria na qualidade de vida. Muitos destes pacientes se queixam de fadiga, dor óssea e questionários de qualidade de vida mostraram-se úteis nos estudos clínicos com os novos quimioterápicos. Mas, em última análise, se a chance de cura é virtual, um aumento de sobrevida é o melhor parâmetro de análise de eficácia de um novo tratamento, contanto que não se perca em qualidade de vida.

Em 1985, uma revisão clássica da literatura de mais de 75 estudos clínicos com mais de 1400 pacientes mostrou que a sobrevida mediana dos pacientes com câncer de próstata androgênio-independente era de dez meses, e os vários citotóxicos testados nos anos de 1961 a 1984 tinham uma atividade mínima sobre a doença, de somente 4,5% (6). E foi assim, que durante muitos anos, o câncer de próstata foi considerado como um tumor resistente à quimioterapia.

MITOXANTRONA - O PRIMEIRO PASSO: MELHORA NA QUALIDADE DE VIDA

A mitoxantrona é uma molécula sintética desenhada para diminuir a cardiotoxicidade das drogas da classe dos antracílicos

que se intercala com o DNA, entre os pares de bases da dupla-hélice, inibindo a síntese DNA. Ainda na década passada, dois estudos prospectivos randomizados mostraram pela primeira vez um benefício clínico da quimioterapia para os pacientes com CPAI, com melhora na qualidade de vida para os pacientes tratados com mitoxantrona e corticóide. No primeiro estudo, 161 pacientes com CPAI com metástases ósseas dolorosas foram randomizados ao tratamento de mitoxantrona 12 mg/m² a cada três semanas em associação a prednisona 10 mg/dia, ou somente ao tratamento de prednisona 10 mg/dia. O objetivo principal do estudo era mostrar uma melhora na qualidade de vida através da melhora da dor. O estudo mostrou que os pacientes tratados com a associação quimioterapia-hormônios tiveram uma melhora na qualidade de vida (29% vs. 12%; p=0,01) e a resposta paliativa foi de maior duração no grupo tratado com esta associação (duração mediana 43 vs. 18 semanas; p<0,0001) (7). O outro estudo, randomizou um grupo similar de 242 pacientes para receber hidrocortisona com ou sem mitoxantrona. Este estudo buscava uma melhora na sobrevida dos pacientes tratados com mitoxantrona. Os resultados foram muito similares ao primeiro estudo: melhora na qualidade de vida no grupo tratado com mitoxantrona-hidrocortisona, mas apesar de ter uma maior proporção de pacientes com redução de PSA > 50% no grupo de quimioterapia (38% vs. 22%; p=0,008), não se observou uma diferença significativa na sobrevida mediana dos dois grupos (12,6 meses vs. 12,3 meses) (8). Além disso, uma análise de fármaco-economia, mostrou que os pacientes tratados com mitoxantrona-prednisona tiveram uma maior economia nos gastos do tratamento dos pacientes, com menor chance de internação e necessidade de transfusões sanguíneas ou cirurgias (9). Com estes estudos, o tratamento com quimioterapia se mostrou superior a uma outra linha de hormônios (corticóide) nestes pacientes, mesmo sem demonstrar melhora em sobrevida global.

ESTRAMUSTINA - EFEITO HORMONAL OU POTENCIALIZADOR DE QUIMIOTERÁPICOS?

O fosfato de estramustina, um composto de mostarda nitrogenada conjugada a uma molécula de estradiol foi desenhado para agir como uma terapia em alvo: a molécula de estrógeno se ligaria aos receptores hormonais das células tumorais mamárias e liberaria a molécula de quimioterapia para ação intra-celular. Contudo, os estudos clínicos e pré-clínicos mostraram fatos diferentes do esperado na teoria: 1) a estramustina tinha um perfil mais parecido com um agente anti-microtúbulo, inibindo a mitose celular do que um perfil de agente alquilante; 2) não se mostrou útil para o tratamento do câncer de mama; 3) se acumulava em células epiteliais prostáticas, através da ligação de proteínas específicas; 4) tinha uma ação modesta em CPAI, talvez pela ação hormonal ou talvez pela ação de inibição do microtúbulo, com uma taxa de resposta objetiva de 19%. (10)

Contudo, a estramustina ganhou mais destaque no tratamento dos pacientes com CPAI pela sua ação sinérgica com outras drogas anti-microtúbulos. A vimblastina foi um dos primeiros agentes, cujos estudos de fase II com estramustina mostravam resultados promissores (11) (12), com queda de PSA em até 50% e resposta objetiva em doença mensurável em 24% dos pacientes. Mas, o estudo randomizado, com duzentos e um pacientes, desenhado para testar o benefício da estramustina quando associado a vimblastina falhou em demonstrar um ganho significativo da associação: em comparação com o grupo de pacientes que foram tratados somente com vimblastina, o grupo de pacientes que foi tratado com estramustina/vimblastina mostrou uma tendência a uma maior taxa de resposta objetiva em pacientes com doença mensurável (6% vs. 20%; p=0,131), uma maior taxa de queda de PSA (3% vs. 25%; p<0,0001), um maior tempo de progressão (2,2 meses vs. 3,7 meses; p<0,001), mas a taxa de sobrevida global não foi diferente (9,2 meses vs.

11,9 meses; $p=0,08$) (13). Os advogados da estramustina criticam tal estudo por se tratar de uma combinação com um agente anti-microtúbulo não tão eficaz, uma vez que os taxanos têm maior atividade no CPAI do que a vimblastina e os estudos de fase II de estramustina com os taxanos demonstraram resultados bastante interessantes. Todavia, apesar destes resultados, o papel da estramustina está em um momento bastante delicado no tratamento do CPAI, como veremos adiante.

DOCETAXEL - UM TAXANO QUE MUDA O TRATAMENTO DO CPAI

Os taxanos formam uma classe relativamente nova de quimioterápicos. O mecanismo de ação destes compostos difere da mitoxantrona, pois se ligam aos microtúbulos promovendo a polimerização destes e inibindo a despolimerização, formando uma estrutura estável e causando uma cessação da mitose celular. O primeiro taxano desenvolvido na oncologia clínica foi o paclitaxel com eficácia comprovado em câncer de mama e ovário mas que demonstrou atividade mínima quando testado, como agente isolado em CPAI: num estudo de fase II com 23 pacientes obteve 4% de queda de PSA >50% com uma sobrevida mediana inferior a um ano (14).

Docetaxel, a outra droga desta classe, também mostrou um perfil de atividade muito semelhante ao paclitaxel, mas os resultados em CPAI, como agente único foram mais interessantes: num estudo de fase II com 35 pacientes com CPAI, cerca de 45% destes obtiveram redução de PSA > 50% e a sobrevida mediana foi de 27 meses (15). Os resultados de docetaxel se mantinham tanto na administração a cada três semanas, como na administração semanal (16) (17). Mesmo que comparações de resultados de estudos de fase II não são permitidas, os estudos da combinação docetaxel-estramustina mostravam taxas de queda de PSA de até 74% (18) (19) e com sobrevida mediana de quase 20 meses (20).

Com os resultados promissores do docetaxel nesta população, dois estudos prospectivos randomizados ocorreram simultaneamente para definir a real eficácia deste agente em termos de aumento de sobrevida. O desenho dos estudos pode ser visto na figura 1. Ambos estudos foram apresentados no último congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, em New Orleans em junho de 2004.

O primeiro estudo, TAX 327, foi um estudo que recrutou 1006 pacientes em 25 países com câncer de próstata metastático. Todos os pacientes receberam prednisona 10 mg/dia e foram aleatoriamente randomizados a receberem um dos seguintes quimioterápicos: mitoxantrona 12 mg/m² a cada três semanas, docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas ou docetaxel 30 mg/m² semanalmente por cinco semanas com uma semana de descanso. O tratamento foi mantido por 30 semanas ou até progressão de doença. As características dos três grupos antes do início do tratamento foram muito semelhantes com cerca de 45% dos pacientes em cada grupo com escore significativo de dor. Quanto a segurança dos tratamentos, os esquemas com docetaxel e prednisona foram bem tolerados, sendo que a toxicidade mais importante foi de neutropenia (35% dos pacientes tratados com docetaxel a cada três semanas vs. 22% dos pacientes que receberam mitoxantrona), mas somente 2% dos pacientes do primeiro grupo apresentaram neutropenia febril. O estudo mostrou que houve uma maior chance dos pacientes em completarem o tratamento com docetaxel a cada três semanas, ou docetaxel semanal do que completarem o esquema de mitoxantrona (46%, 35% e 25%, respectivamente). Isto se deve também ao fato que uma maior proporção de pacientes apresentaram progressão de doença com o tratamento a base de mitoxantrona (56%). Os resultados mostraram que o esquema de docetaxel a cada três semanas foi superior em eficácia comparado ao esquema de mitoxantrona em vários parâmetros:

1) proporcionou um maior controle de dor nos pacientes (35% vs. 21%; $p=0,01$); 2) melhora na qualidade de vida (22% vs. 13%; $p=0,009$); 3) maior resposta por redução de PSA (45% vs 32%; $p=0,0005$). Entretanto, o dado mais relevante deste estudo foi quanto a sobrevida global, e o objetivo primário foi alcançado com a análise após 535 mortes. Os pacientes que receberam quimioterapia com prednisona/docetaxel a cada três semanas obtiveram uma sobrevida maior em relação ao grupo que recebeu prednisona/mitoxantrona (18,9 meses vs. 16,4 meses; $p=0,009$ - bicaudado) com uma diminuição do risco de morte de 24% [IC 95% (6-38%)]. Curiosamente, o esquema semanal de docetaxel quando comparado com o esquema de mitoxantrona mostrou também boa tolerabilidade, melhor resposta de PSA (47% vs 32%; $p<0,0001$), melhor controle de dor (31% vs. 22%; $p=0,07$) e qualidade de vida (23% vs. 13%; $p=0,005$), mas a diferença de sobrevida mediana não foi significativa, apesar de haver uma tendência de melhoria neste aspecto (17,3 meses vs. 16,4 meses; $p=0,3$) (21).

O outro estudo, SWOG 99-16, do grupo cooperativo norte-americano, recrutou 620 pacientes com características semelhantes ao estudo TAX 327, e os randomizou a dois braços de tratamento. O braço-padrão foi tratado com mitoxantrona 12 mg/m² e prednisona 10 mg/dia. O braço-estudo recebeu docetaxel 60 mg/m² combinado a estramustina 280 mg via oral 3x/dia por cinco dias. Ambos os grupos repetiam os tratamentos a cada 21 dias. Como a estramustina tem uma molécula de estrógeno, um dos seus efeitos colaterais é o risco de trombose arterial e venosa. Assim, este estudo clínico sofreu uma emenda para que os pacientes recebessem aspirina e di-cumarínico profiláticos se estivessem sendo tratados com docetaxel-estramustina. Os resultados em termos de sobrevida global foram também positivos, com sobrevida mediana superior no grupo tratado com docetaxel/estramustina (18 meses vs. 16 meses; $p=0,01$) o que significa uma redução do risco de morte de 20% [IC 95% (3-33%)], além de uma melhor sobrevida livre de progressão (6 meses vs. 3 meses; $p<0,0001$), uma redução de risco de 27% [(IC 95% (14-37%)]]. Houve também uma tendência a maior resposta objetiva em termos de doença mensurável (17% vs 11%; $p=0,15$), e uma maior redução de PSA (50% vs 27%; $p<0,0001$). Porém, neste estudo, as toxicidades dos pacientes que receberam docetaxel/estramustina foram superiores as toxicidades presentes nos pacientes que foram tratados com mitoxantrona/prednisona, principalmente em termos de toxicidades gastro-intestinais (20% vs. 5%), cardiovasculares (15% vs. 7%) e hematológicas (20% vs. 16%) (22). Mesmo com uma taxa maior de toxicidades, este estudo serve para corroborar os achados do estudo TAX 327, onde pela primeira vez na oncologia clínica, os pacientes com CPAI metastático obtiveram aumento na sobrevida significativa, com qualidade de vida e melhora no controle dos sintomas. As publicações em revistas científicas de ambos estudos estão sendo ansiosamente aguardadas, quando poderemos obter outros detalhes como taxa de "cross-over" ainda não são totalmente conhecidas, uma vez que estes dados podem afetar os resultados de sobrevida global.

Os resultados dos dois estudos foram muito semelhantes, com ganho de sobrevida na faixa de 2-2,5 meses. O interessante foi observar que a sobrevida mediana do braço-padrão (mitoxantrona/prednisona) de ambos trabalhos foram semelhantes e por outro lado, superiores a sobrevida mediana dos estudos de mitoxantrona/corticóide publicados em 1996, provavelmente refletindo uma migração de estágio no tratamento dos pacientes com CPAI. Curiosamente, a combinação de docetaxel/estramustina não foi muito superior, e apesar de não podermos fazer comparações entre os estudos, esta combinação não deve se tornar a padrão para os pacientes com CPAI, não só pelos efeitos colaterais, como pela difícil disponibilização da estramustina no nosso meio. Outro fato importante é que a quimioterapia semanal com docetaxel parecia ser tão eficaz quanto a quimioterapia a cada três semanas nos estudos de

fase II, mas estes dados não se confirmaram no estudo de fase III, pois a sobrevida mediana não foi diferente a sobrevida mediana dos pacientes que receberam mitoxantrona/prednisona.

OUTROS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS E OUTROS TRATAMENTOS USADOS EM CPAI

Há outros citotóxicos com atividade no câncer de próstata androgênio-independente, como a ciclofosfamida oral (23), doxorubicina (24), mas que não foram testados em estudos randomizados, e apresentam atividade nesta doença. Por outro lado, o uso de zoledronato também está indicado no tratamento dos pacientes com CPAI com metástases ósseas por diminuir o risco de um evento relacionado ao esqueleto (25). O uso da radioterapia paliativa se mostra extremamente útil também no controle de dor, assim como o uso de radiofármacos, como o estrôncio-89 e o samário-153, que também têm o potencial de consolidar o tratamento quimioterápico nas metástases ósseas (26).

NOVAS COMBINAÇÕES, NOVOS AGENTES E NOVOS ALVOS DE TERAPIAS

O futuro próximo da quimioterapia para CPAI vai se basear em alguns pontos. O primeiro será o desenvolvimento de novas combinações à base de docetaxel, uma vez que os resultados do TAX-327 e do SWOG 99-16 são interessantes, mas nós oncologistas ainda queremos prover maior aumento de sobrevida a nossos pacientes. A combinação docetaxel/calcitriol já publicada em estudo de fase II (27), mostrou redução de PSA em 81% dos pacientes e os resultados do estudo de fase III devem ser publicados nos próximos anos. Do mesmo modo, há protocolos clínicos em andamento com docetaxel mais mesilato de imatinibe ou mais anti-angiogênicos. O outro passo será o desenvolvimento de novos agentes citotóxicos em CPAI, e como exemplo temos o análogo da epotilona B (ixabepilona) que apresenta uma atividade significativa (28) nestes pacientes e não tem resistência cruzada aos taxanos. No momento, esta droga está sendo testada como terapia de segunda linha para os pacientes que falharam o docetaxel. Ao mesmo tempo, drogas direcionadas contra alvos-moleculares estão sendo testadas, como anticorpos monoclonais (anti-antígeno específico da membrana prostática PSMA) (29), inibidores de angiogênese (bevacizumab), e drogas que interferem nas metástases ósseas, como os inibidores de endotelina (atrasentan).

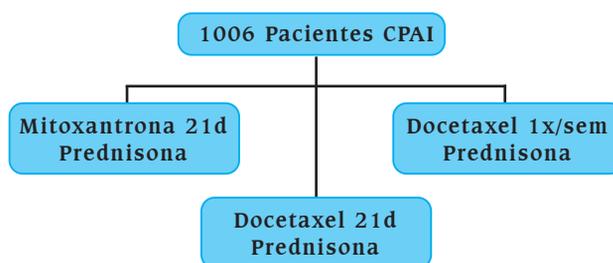
CONCLUSÕES

O câncer de próstata é a segunda causa de mortalidade por câncer nos homens brasileiros. Segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer do Ministério da Saúde, mais de 8.000 óbitos foram projetados para o ano de 2003 (30). A grande maioria destes pacientes estava no estado de androgênio-independência no momento que antecedeu o óbito e somente este dado explica a necessidade de novas terapias para estes pacientes. Pela apresentação natural do CPAI, existe a dificuldade de avaliar respostas objetivas de novos tratamentos, mas estudos recentes mostraram ganho de sobrevida com quimioterapia a base de docetaxel. O esquema de docetaxel/prednisona administrado a cada três semanas mostrou ganho de sobrevida, com bom perfil de tolerabilidade, melhora na qualidade de vida e melhora da dor. Nem todos estes resultados foram vistos de maneira sistemática no esquema docetaxel/prednisona semanal ou no outro estudo com docetaxel/estramustina. A mitoxantrona é ainda uma droga útil para estes pacientes e pode ser indicada na falha ao tratamento com docetaxel ou na contra-indicação ao uso deste. Novas combinações estão sendo testadas com o docetaxel para melhorar a efetividade desta medicamento, assim como novos citotóxicos e medicamentos com alvo molecular. Com a mudança de paradigma no CPAI, os pacientes esperam agora tratamentos cada vez mais eficazes e bem toleráveis.

Tabela 1
Parâmetros para análise de eficácia de novos tratamentos no câncer de próstata androgênio-independente

Parâmetro	Comentário
Cintilografia óssea	Exame altamente sensível para detecção de metástases, mas inespecífico na avaliação de resposta
Lesões viscerais e linfonodais avaliáveis por tomografia computadorizada ou ressonância magnética	Somente possível em 45% dos pacientes
Redução de PSA em mais de 50%	Fácil método de avaliação, mas pode estar relacionada à modulação da expressão deste marcador e não necessariamente a ação tumoricida
Qualidade de Vida	Importante parâmetro nesta população cujos sintomas mais importantes são dor e fadiga
Sobrevida Global	Em última análise, o melhor marcador de benefício, contanto que não há prejuízo na qualidade de vida

A



B

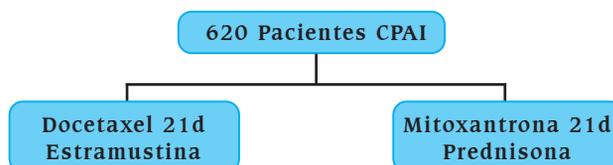


Figura 1. Desenho dos protocolos prospectivos randomizados de fase III (A- TAX 327 e B- SWOG 99-16) que mostraram aumento de sobrevida nos pacientes com câncer de próstata androgênio-independente que receberam quimioterapia à base de docetaxel. CPAI: câncer de próstata androgênio-independente; 21d: aplicações em intervalos de 21 dias; 1x/sem: aplicações semanais.

REFERÊNCIAS

1. Huggins C, Hodges CV: Studies on prostatic cancer, effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1:293-297, 1941
2. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al: Nomogram for Overall Survival of Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration. *J Clin Oncol* 20:3972-3982, 2002
3. Scher HI, Heller G: Clinical states in prostate cancer: towards a dynamic model of disease progression. *Urology* 55:323-327, 2000
4. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al: Prostate specific antigen as a measure of disease outcome in hormone-refractory prostatic cancer. *J Clin.Oncol.* 11:607-615, 1993
5. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al: Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the PSA Working Group. *J Clin Oncol*, 1999, pp 3461-3467
6. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al: A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin.Oncol.* 3:827-841, 1985
7. Tannock IF, 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.* 14:1756-1764, 1996
8. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Onc* 18:2506-2513, 1999
9. Bloomfield D, Krahn M, Neogi T, et al: Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 16:2272-9, 1998
10. Benson R, Hartley-Asp B: Mechanisms of action and clinical uses of estramustine. *Cancer Invest.* 8:375-380, 1990
11. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al: Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin.Oncol.* 10:1754-1761, 1992
12. Seidman AD, Scher HI, Petrylak D, et al: Estramustine and vinblastine: use of prostate specific antigen as a clinical trial end point for hormone refractory prostatic cancer. *J Urol.* 147:931-934, 1992
13. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al: Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Group and Fox Chase Network Phase III Trial. *J Clin Oncol* 17:3160-3166, 1999
14. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, et al: Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 72:2457-60, 1993
15. Picus J, Schultz M: Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone- refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 26:14-8, 1999
16. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, et al: Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 12:1273-9, 2001
17. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, et al: Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 28:8-15, 2001
18. Petrylak DP, MacArthur RB, O'Connor J, et al: Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin.Oncol.* 17:958-967, 1999
19. Petrylak D, Shelton G, England-Owen C, et al: Response and Preliminary Survival Results of a Phase II Study of Docetaxel (D) + Estramustine (E) in Patients (Pts) with Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPCA). *ASCO # 1312*, 2002
20. Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al: Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 19:2509-16, 2001
21. Eisenberger MA, De Wit R, Berry W, et al: A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisone (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Am Soc Clin Onc* 23 (abstract #4), 2004
22. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, et al: SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone(M)/prednisone(p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). *Proc Am Soc Clin Onc* 23 (abstract #3), 2004
23. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, et al: Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br.J Urol.* 72:625-628, 1993
24. Sella A, Kilbourn R, Amato R, et al: Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin.Oncol.* 12:683-688, 1994
25. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 94:1458-68, 2002
26. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al: Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 357:336-341, 2001
27. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, et al: Weekly High-Dose Calcitriol and Docetaxel in Metastatic Androgen-Independent Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 21:123-128, 2003
28. Smaletz O, Galsky M, Scher HI, et al: Pilot study of epothilone B analog (BMS-247550) and estramustine phosphate in patients with progressive metastatic prostate cancer following castration. *Ann Oncol* 14:1518-1524, 2003
29. Galsky MD, Eisenberger M, Moore-Cooper S, et al: Phase I trial of MLN2704 in patients with castrate-metastatic prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Onc* 23 (abstract #4592), 2004
30. Estimativas da Incidência e Mortalidade por Câncer no Brasil, Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2003