

# Tiempo de duplicación de PSA ¿Es útil para reiniciar tratamiento en pacientes con terapia de deprivación androgénica intermitente?

*PSA doubling time. Is it useful to restart treatment in patients with intermittent androgen deprivation therapy?*

**Tristan Dellavedova**

*Especialista Jerarquizado en Urología (SAU)*

*Magister en Urología Oncológica (UN Cuyo)*

El tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSADT, por sus siglas en inglés) es un derivado del PSA, descrito por primera vez en 1992<sup>1</sup>, que da información sobre el comportamiento biológico del cáncer de próstata (CaP). Es un marcador de cinética de PSA, que indica el tiempo que transcurre para que el PSA duplique su valor<sup>2</sup>.

Ha demostrado su utilidad en diferentes etapas de la enfermedad: antes de la terapia inicial, después del tratamiento por recaída y al diagnóstico de la resistencia a la castración<sup>3</sup>. También ha probado ser útil para el diagnóstico de recidiva bioquímica<sup>4,5,6</sup> para seleccionar candidatos para vigilancia activa y para indicar cuando realizar tratamiento activo en estos pacientes<sup>7</sup>. Además, se utilizó para predecir la presencia de CaP en pacientes con una biopsia previa negativa<sup>8</sup>, indicar riesgo de histopatología adversa en prostatectomía<sup>9</sup>, evaluar mortalidad cáncer específica ante recaída bioquímica tras tratamiento primario<sup>10</sup> y

detectar riesgo de recidiva de PSA tras radioterapia de rescate<sup>11</sup>. En todos estos usos, su utilidad reside en predecir agresividad tumoral.

La terapia de deprivación androgénica intermitente (TDAI) consiste en interrumpir transitoriamente el tratamiento, con monitoreo continuo con PSA y reiniciar TDA cuando el PSA se eleve; se postuló inicialmente como una estrategia para atenuar los efectos deletéreos de TDA, manteniendo el control oncológico. TDAI tendría ventajas en calidad de vida<sup>12</sup>, reducción en costos<sup>13</sup> y una más tardía aparición del estado de resistencia a castración<sup>14</sup>. La TDAI, a diferencia de TDA continua, induce apoptosis de células de CaP y casi triplica el tiempo promedio hasta la aparición de resistencia a la castración<sup>15</sup>. Está indicada para casos seleccionados, siendo el escenario ideal la recidiva bioquímica tras radioterapia o cirugía, sin evidencia de metástasis<sup>16</sup>, no siendo pacientes aptos para TDAI aquellos

con gran volumen tumoral, metástasis óseas o ganglionares múltiples, PSADT < 9 meses, PSA inicial >100ng/ml o dolor severo<sup>17,18,19</sup>.

El PSADT, al ser un marcador más sensible de comportamiento biológico que PSA total, podría diferenciar aquellos pacientes con menor actividad tumoral en TDAI sin tratamiento, para diferir el tratamiento en casos con PSA elevados y PSADT prolongados; por el contrario, detectaría los casos de mayor actividad tumoral para reiniciar el tratamiento aun en pacientes con valores bajos de PSA pero con PSADT corto.

Al igual que en los otros usos de PSADT, no existe un punto de corte dicotómico, pero está de-

mostrado que valores menores a 10 meses (y más aún si son menores) correlacionan con mayor agresividad tumoral, mientras que por encima de 12 meses ocurre lo contrario.

Si bien algunos estudios han evaluado el PSADT para excluir pacientes para TDAI cuando el valor es muy bajo<sup>17</sup> no se ha evaluado su utilidad como indicador para reiniciar el tratamiento.

En síntesis, si bien aún no existen estudios con alto nivel de evidencia que permitan utilizar el PSADT para reiniciar tratamiento en pacientes con TDAI, sería útil investigarlo en este escenario ya que ha probado ser una herramienta eficaz y accesible para predecir comportamiento biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pearson JD, Carter HB. Natural history of changes in prostate specific antigen in early stage prostate cancer. *J Urol*, 1994, 152:1743–1748.
2. Llorente C, de la Morena JM y Alvarez Ardura M. El tiempo de doblaje de PSA como nuevo método diagnóstico y pronóstico de cáncer de próstata. *Arch Esp Urol*, 2006, 59(10):1083-1087.
3. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Primo L, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol*, 2008, 54:291–300.
4. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Fiqq WD, Freedland SJ y cols. Prostate-Specific Antigen Working Group's Guidelines on PSA Doubling Time. *J Urol*, 2008, 179:2181–2186.
5. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95:1376–1383.
6. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC y cols. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 2005, 294:433–439.
7. Khatami A, Aus G, Damber JE, Lilja H, Lodding P, Huqosson J. PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer*, 2007, 120:170–174.
8. Garzotto M, Park Y, Mongoue-Tchokote S y cols. Recursive partitioning for risk stratification in men undergoing repeat prostate biopsies. *Cancer*, 2005, 104(9):1911- 1917.
9. Goluboff ET, Heitjan DF, De Vries GM y cols. Pre-treatment prostate specific doubling times: use in patients before radical prostatectomy. *J Urol*, 1997, 158: 1876.
10. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA y cols. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*, 2005, 294:433.

11. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ y cols. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*, 291: 1325, 2004.
12. Tunn UW, Canepa G, Kochanowsky A, Kienle E. Testosterone recovery in the off-treatment time in prostate cancer patients undergoing intermittent androgen deprivation therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, 15(3):296–302.
13. Rosario DJ, Bourke L. Reply: Endocrine therapy in prostate cancer: time for reappraisal of risks, benefits and cost-effectiveness? *Br J Cancer*, 2013, 108(10):2194.
14. Bruchofsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res*, 1990, 50(8):2275–2282.
15. Akakura K, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer*, 1993, 71:2782–2790.
16. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology*, 1999, 53:530–534.
17. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Catalan R, Vallancien G. A 16-year clinical experience with intermittent androgen deprivation for prostate cancer. Oncological results. Paper presented at: 24th Congress of the European Association of Urology; March 17–21, 2009; Stockholm, Sweden.
18. Prapotnich D, Fizazi K, Escudier B, Mombet A, Cathala N, Vallancien G. A 10-year clinical experience with intermittent hormonal therapy for prostate cancer. *Eur Urol*, 2003, 43:233–9, discussion 239–40.
19. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD005009.