

**TIMING OF ANDROGEN DEPRIVATION TREATMENT FOR MEN WITH
BIOCHEMICAL RECURRENT PROSTATE CANCER IN THE CONTEXT OF
NOVEL THERAPIES**

The Journal of urology AUA Vol. 206, 623-629, September 2021

<https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001797>

Nahuel Paesano, Juan Felipe Alarcón, María Fernanda Rosero

Catherine Handy Marshall*,†, Yongmei Chen, Claire Kuo, Jennifer Cullen, Jiji Jiang, Inger Rosner, Mark Markowski, David G. McLeod,‡, Bruce J. Trock§ and Mario A. Eisenbergerk

From the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (CHM, MM, MAE), Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, Center for Prostate Disease Research (YC, CK, JC, JJ, IR, DGM), Murtha Cancer Center Research Program, Department of Surgery, Uniformed Services University of Health Sciences, Bethesda, Maryland, Department of Urology (BJT), Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, and The Henry M. Jackson Foundation for the Advancement of Military Medicine, Inc.

Abstract:

Purpose: There were 3 recent U.S. Food and Drug Administration approvals for drugs to be used in nonmetastatic castration resistant prostate cancer, a state that arises from the unproven start of continuous androgen deprivation therapy (ADT) for biochemical recurrent prostate cancer (BCR), before metastatic disease is evident. This report examines the outcome of men with BCR who defer ADT until time of metastasis.

Materials and Methods: Retrospective review of men diagnosed with clinically localized prostate cancer who underwent radical prostatectomy at Johns Hopkins Hospital and Walter Reed National Military Medical Center and developed BCR with a prostate specific antigen doubling time of not more than 10 months (806 patients). The primary end points were metastasis-free survival and overall survival from time of local treatment among men who delayed ADT until time of metastasis. Results: The median metastasis-free survival of men with BCR and a prostate specific antigen doubling time

<6 months and 10 months who delay ADT until metastasis is 144 months (95% CI 48 - not reached) and 192 months (95% CI 72 - not reached), respectively, with a median overall survival of 168 months (95% CI 96 - 276 months) and 204 months (95% CI 120 - 276), respectively.

Conclusions: Metastasis-free survival and overall survival of men with BCR who delay hormone therapy is long. This underscores the need to reevaluate when to start primary ADT in this patient population.

Comentario

En esta nueva edición del Journal Club CAU, analizamos el artículo de la Dra. Marshall y colaboradores publicado en el Journal of Urology del mes de septiembre.

Motivados por los ensayos recientes sobre los NARA (Nuevos antagonistas de los receptores de andrógenos) para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (nmCRPC) con resultados favorables sobre la sobrevida global, los autores analizan cual es la esperanza de vida en pacientes con recaída bioquímica (RCB) luego de prostatectomía radical a los que se les retrasó el inicio de la terapia de deprivación androgénica (TDA) hasta el desarrollo de metástasis y por lo tanto, que no desarrollaron nmCRPC.

La TDA continua para RCB no ha demostrado que prolongue la supervivencia y se asocia con toxicidades.

El objetivo primario fue conocer la sobrevida global y el secundario, evaluar la supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de próstata con recaída bioquímica posterior a prostatectomía radical con intención curativa en pacientes a quienes se les difirieron la terapia de deprivación androgénica hasta el desarrollo de metástasis.

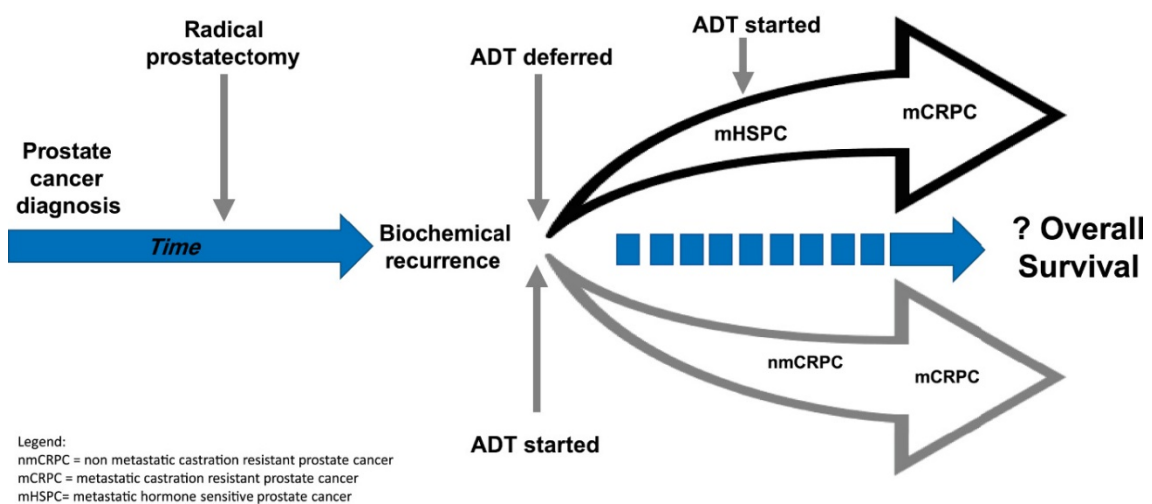
Se trata de un estudio retrospectivo dentro de dos cohortes prospectivas desarrollado en dos centros de Estados Unidos (Universidad Johns Hopkins y Walter Reed National Military Medical Center), en donde se incluyeron a 806 pacientes diagnosticados con cáncer de próstata clínicamente localizado que se sometieron a cirugía como tratamiento curativo y que posteriormente desarrollaron RCB con un tiempo de duplicación del

PSAT (PSADT) menor a 10 meses, de acuerdo a los criterios de elegibilidad de los ensayos pivotaes de nmCRPC.

Los resultados obtenidos demostraron que la mediana de edad fue de 61 años, siendo el 79% de origen caucásicos. Fueron reportados márgenes positivos en el 38 % de las piezas quirúrgicas. La mayoría fueron Gleason 7 (54%), seguido de Gleason de 8 a 10 (29%) y Gleason 6 (17%). La mediana de PSADT fue de 5,6 meses y el tiempo de seguimiento promedio fue de 9 años.

El tiempo de duplicación del PSA menor a 6 meses se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de metástasis, mientras que la edad avanzada, un estadio T patológico más alto, mayor escala de Gleason y un PSADT más rápido se asociaron con mayor probabilidad de muerte por cáncer de próstata.

El tiempo de supervivencia sin metástasis en hombres con recaída bioquímica y tiempo de duplicación del PSAT menor a 10 meses que retrasan la TDA hasta la metástasis es de 192 meses con una mediana de sobrevida global de 204 meses. En cambio, en los pacientes con PSADT de menos de 6 meses, la mediana de supervivencia libre de metástasis fue de 144 meses y la global fue de 168 meses.



A la vanguardia del tratamiento con los NARA para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, se reportaron resultados favorables clínicamente significativos en la supervivencia global y la supervivencia libre de

metástasis. Sin embargo, se debe enfatizar que el cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico es el resultado de una práctica controvertida de inicio de TDA temprana que permanece sin fundamentarse por el nivel de evidencia I.

Luego de la progresión con el agente dirigido al receptor de andrógenos de primera línea, las respuestas subsiguientes a compuestos alternativos solo tienen un efecto modesto debido al desarrollo de mecanismos de resistencia de los receptores androgénicos, por lo que se propone según este estudio, que en pacientes con cáncer de próstata con RCB, se posponga la terapia hormonal hasta el desarrollo de metástasis ya que su indicación inmediata no ha demostrado mejorar la supervivencia general y se asocia a toxicidades.

Este estudio compara la supervivencia global de su serie con los brazos de los estudios pivotales SPARTAN y ARAMIS, obteniendo resultados similares.

Dentro de las limitaciones de esta publicación, reconocen que la población incluida fue únicamente de pacientes que recayeron después de una cirugía con intención curativa excluyendo a otros tipos de tratamiento como radioterapia o ADT primaria sola. Además, el inicio del seguimiento fue desde el diagnóstico inicial y no desde el momento de la recaída bioquímica.

Los autores concluyen que los pacientes que fueron tratados con intención curativa con prostatectomía radical, que posteriormente cursaron con recurrencia bioquímica y a los cuales se les diferió el inicio de TDA, tuvieron tiempos de supervivencia global y libre de metástasis prolongados.

Marshall et al. contribuyen y enriquecen la discusión de cuándo es indicado el inicio de la terapia de deprivación androgénica en pacientes con RCB y PSA menor a 10 meses. Nos permiten reflexionar sobre las consecuencias del tratamiento continuo con TDA y su toxicidad, sobre la resistencia a la castración y la necesidad de incorporar nuevas drogas. Además, llevaron a cabo una comparación entre su serie de historia natural de la enfermedad con la de los extensos estudios pivotales de NARA y obtuvieron resultados equiparables (aunque en poblaciones distintas), con respecto a la supervivencia global entre la administración de estos nuevos antagonistas de los receptores de andrógenos y el retraso del inicio de TDA.

En esta publicación, la duplicación del PSA es el principal predictor de tiempo libre de metástasis y supervivencia global, sin darle la relevancia que tienen el tiempo hasta llegar a la recidiva bioquímica y el score de Gleason en otras series similares de evolución natural en este estadio de la enfermedad.

Nuevos estudios prospectivos y aleatorizados serán necesarios para seguir comprendiendo esta avanzada etapa del cáncer de próstata y el mejor momento para el inicio del tratamiento.

Por último, la incorporación de nuevas tecnologías de imagen como el PSMA – PET, será un aporte fundamental para encontrar respuesta a varios de estos interrogantes.

Referencias:

- Cornford P , van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):263-282. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999;281:1591–7.
- Fu AZ, Tsai H-T, Haque R et al: Mortality and androgen deprivation therapy as salvage treatment for biochemical recurrence after primary therapy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2017; 197: 1448.
- Paller CJ, Antonarakis ES, Eisenberger MA et al. Management of patients with biochemical recurrence after local therapy for prostate cancer. Hematol Oncol Clin North Am 2013;27:1205-19.



Nahuel Paesano.

Instituto Médico Tecnológico. Prostate Institute Barcelona. Hospital SANITAS -
CIMA.
Oficina de Residentes y Jóvenes Urólogos de la Confederación Americana de Urología
(CAU).