



Time to PSA nadir as a response factor in CPRC patients treated with abiraterone

Tiempo al PSA nadir como un factor de respuesta en pacientes con CPRC metastásico tratados con abiraterona

 Néstor Sánchez-Martínez,^{1*}  Carlos Bautista-Vidal,¹  Pedro Morales-Jiménez,¹
Emilio García Galisteo.¹

Abstract

Objective: To determine if the time to achieve a PSA nadir is related to a delay in the progression of the disease.

Material and methods: A retrospective study of 36 patients treated with abiraterone acetate in our facilities between January 2014 and May 2018 in CPRC M1 phase. PSA levels are evaluated at the beginning of the treatment, after 4, 8 and 12 weeks, as well as in the successive periods according to our protocol. PSA response is defined as a decrease of $\geq 30\%$ from the start of treatment and PSA progression as an increase of $\geq 25\%$ from the beginning. It is considered as 'progression that supposes withdrawal of treatment' the one that associates at least two of the following criteria: PSA progression, clinical progression and radiological progression. We performed a linear regression analysis for PSA variables at diagnosis, PSA nadir, time at nadir, PSA doubling time and decrease of at least 30% of the nadir.

Results: In our series, time to nadir in linear regression is positively associated with progression, obtaining better progression-free survival when a longer-term nadir PSA is achieved ($p < 0.018$); so that for every month of delay in reaching the nadir, a 0.8 months belated progression is expected.

Conclusion: In our series, achieving a belated PSA nadir is related to an improvement in progression-free survival.

Keywords:

Prostate, prostate-specific antigen, castration

Autor de correspondencia:

*Néstor Sánchez Martínez. Av. de Carlos Haya, 84, 29010 Málaga, España. Correo electrónico: nestormsm@gmail.com

Citación: Sánchez-Martínez N., Bautista-Vidal C., Morales-Jiménez P., García Galisteo E. *Tiempo al PSA nadir como un factor de respuesta en pacientes con CPRC metastásico tratados con abiraterona. Rev Mex Urol. 2022;82(2):pp.1-8*

¹ Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España.

Recibido: 3 de abril de 2021.
Aceptado: 21 de febrero de 2022.



Resumen

Objetivo: Objetivar si el tiempo a conseguir un PSA nadir se relaciona con retraso en la progresión de la enfermedad.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de 36 pacientes tratados con acetato de abiraterona en nuestro centro entre enero de 2014 y mayo de 2018 en fase de resistencia a la castración (CPRC) M1. Evaluamos los niveles de PSA al inicio del tratamiento, después de 4, 8 y 12 semanas, así como en los periodos sucesivos según nuestro protocolo. La respuesta de PSA se define como una disminución de $\geq 30\%$ desde el inicio del tratamiento y la progresión de PSA como un aumento de $\geq 25\%$ desde el inicio. Se considera progresión que suponga retirada de tratamiento aquella que asocie al menos dos de los siguientes criterios: progresión de PSA, progresión clínica y progresión radiológica. Hemos realizado un análisis de regresión lineal para las variables PSA al diagnóstico, PSA nadir, tiempo al nadir, PSA *doubling time* y descenso de al menos un 30% del nadir.

Resultados: En nuestra serie, el tiempo al nadir en la regresión lineal se asocia de manera positiva con la progresión, obteniendo mejores supervivencias libres de progresión cuando se consigue un PSA nadir a más largo plazo ($p < 0.018$); de manera que por cada mes de retraso en alcanzar el nadir se espera una progresión 0.8 meses más tardía.

Conclusiones: En nuestra serie alcanzar un PSA nadir más tardíamente se relaciona con una mejora en la supervivencia libre de progresión

Palabras clave:

Próstata, antígeno prostático específico, castración

Introducción

El cáncer de próstata es el cáncer más prevalente e incidente en varones en Europa y España, causando 14 008 casos de muerte en el año 2016 en España.⁽¹⁾

La fase de resistencia a la castración (CPRC) se alcanza en los estadios avanzados de la enfermedad, definido como una progresión tumoral demostrada por cifras de antígeno prostático específico (PSA) o por criterios radiológicos, en presencia de unos niveles de testosterona inferiores a 50 ng/dl.

Es en esta fase de la enfermedad donde en los últimos años ha surgido un crisol de tratamientos encaminados a mejorar la supervivencia, así como la calidad de vida. La elección de uno u otro tratamiento depende de factores como la carga tumoral, la presencia de metástasis viscerales, la situación funcional del paciente o la presencia de dolor. En la evaluación de la respuesta al tratamiento se valora la mejoría clínica, la disminución de los niveles de PSA y la mejoría o estabilidad de las lesiones metastásicas en las pruebas de imagen.

Como vemos, el PSA es usado como un marcador tumoral fundamental en las distintas etapas del cáncer de próstata, desde el diagnóstico hasta sus fases finales y el cambio en los niveles de PSA es un criterio de respuesta y progresión a los distintos tratamientos.

En la literatura se describe la importancia de los descensos de PSA como factor predictor de respuesta en situaciones como el inicio del bloqueo hormonal,⁽²⁾ así como en fases de CPRC,⁽³⁾ habiendo sido descrito con más frecuencia en tratamientos con docetaxel. De igual modo se ha descrito previamente que la velocidad de descenso del PSA puede comportarse como un factor de buena respuesta, como es el caso de la braquiterapia, donde el retraso en alcanzar el PSA nadir,⁽⁴⁾ se relaciona con mejores supervivencias libres de progresión; no habiendo sido descrito previamente la importancia de este comportamiento en los tratamientos en fase de CPRC.

Objetivo

Nuestro objetivo es evaluar si el tiempo a conseguir el PSA nadir se relaciona con una mejoría en los tiempos libres de progresión.

Material y métodos

Realizamos un diseño retrospectivo, incluyendo los pacientes tratados con acetato de abiraterona más prednisona en nuestro centro entre enero de 2014 y mayo de 2018 en fase CPRC M1.

Entre los criterios de inclusión se consideran: pacientes asintomáticos u oligosintomáticos sin uso de mórnicos, en fase de

CPRC metastásico, sin tratamiento previo con quimioterapia ni enzalutamida, sin metástasis viscerales y con un ECOG de 0-1.

Con estos criterios reclutamos 36 pacientes, con un seguimiento mínimo de 10 meses. Evaluamos los niveles de PSA al inicio del tratamiento, después de 4, 8 y 12 semanas, así como en los periodos sucesivos según nuestro protocolo. Consideramos respuesta de PSA como una disminución de $\geq 30\%$ desde el inicio del tratamiento y la progresión de PSA como un aumento de $\geq 25\%$ desde el inicio. Diferenciamos entre progresión aislada de PSA y progresión que suponga retirada de tratamiento, definida como aquella que asocie al menos dos de los siguientes criterios: progresión de PSA, progresión clínica y progresión radiológica. Para la progresión clínica y radiológica usamos los criterios establecidos en las guías de la Asociación Europea de Urología.⁽⁵⁾

Para el análisis estadístico usamos el programa SPSS v23. Realizamos un primer análisis descriptivo de las variables PSA nadir alcanzado; tiempo a obtener ese nadir (TAN) y una variable *ad hoc* denominada nadir 30, definida como alcanzar un descenso del PSA de al menos el 30%. Tras ello realizamos un análisis univariante con la variable dependiente "tiempo a la progresión que suponga retirada de tratamiento". Finalmente ejecutamos un análisis de regresión lineal para las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Resultados

En nuestra serie, la media de edad de los pacientes era de 77 años, con una desviación estándar D.E. de 5.7 años.

Tabla 1. Características de los pacientes

Total, n=36 pacientes	
Edad (media/DE)	77.3/5.7
PSA al diagnóstico (mediana/DE)	27.8/159.8
PSA nadir (mediana/DE)	2.3/18.3
PSA doubling time (media/DE)	5.7/4.3
Score de Gleason n (%)	
6	2 (5.7)
7 (3+4)	6 (17.1)
7 (4+3)	1 (2.9)
8	6 (17.1)
9	12 (34.3)
No se realizó biopsia	8 (22.9)
Perdido	1 (2.8)
Carga metastásica n (%)	
M1a	10 (26.3)
M1b <4 lesiones	10 (26.3)
M1b >4 lesiones	15 (39.5)
M1b <4 lesiones, al menos una extraaxial	3 (7.9)

La mediana de PSA al inicio del tratamiento era de 27.8 ngr/dl. La mediana de progresión de PSA se producía a los 5.5 meses de tratamiento, y la mediana de progresión que suponía retirar el tratamiento a los 11 meses.

La media de tiempo en alcanzar el nadir 30 fue de 2.2 meses y el 80% lo alcanzó en los primeros 3 meses de tratamiento. Ninguno de los pacientes consiguió un nadir 30 más allá de los 7 meses de tratamiento.

La mediana de PSA nadir entre el grupo de pacientes que lograban un descenso de al menos el 30%, fue de 2.26 ng/dl. La mediana para conseguir el TAN era de 8 meses.

El análisis univariante lo realizamos mediante T de student para la variable nadir 30 respecto al tiempo a la progresión que supusiera la retirada del fármaco. Previo al uso de esta prueba paramétrica, confirmamos la normalidad y la homocedasticidad de la muestra mediante las pruebas de Kolmogorov y Levene

respectivamente. En este análisis obtuvimos resultados estadísticamente significativos, existiendo en nuestra serie una diferencia media de 13 meses de respuesta al tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan un nadir 30 respecto a aquellos que no lo alcanzan ($p < 0.02$).

Para las variables PSA nadir y TAN, respecto a la variable dependiente tiempo a la progresión, realizamos una regresión lineal simple, siendo significativa la regresión lineal en el caso del TAN; no así la variable PSA nadir que no alcanzaba la significación en la regresión.

Tras ello realizamos una regresión lineal múltiple con las dos variables descritas previamente, que habían alcanzado la significación en el análisis univariante.

El análisis de regresión lineal múltiple eliminó del modelo a la variable nadir 30, quedando en el mismo como variable significativa el TAN. De esta manera, el tiempo al nadir en la regresión lineal se asocia de manera positiva con la progresión ($p < 0.018$). En esta recta de regresión la ordenada en el origen es de 13 meses y el coeficiente beta de 0.82.

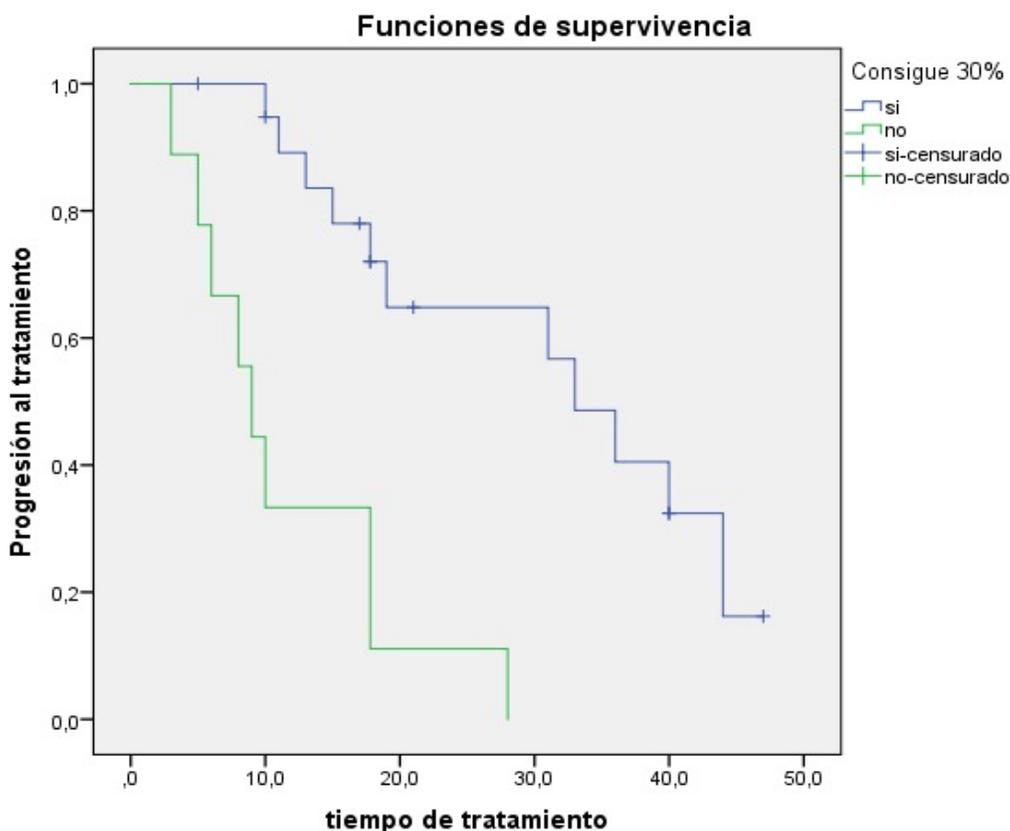
Discusión

La progresión a los tratamientos para el cáncer de próstata en fase de CPRC habitualmente suele constar de dos fases, una primera fase de elevación de PSA tras una respuesta inicial y una segunda fase en la que se asocia una progresión clínica o radiológica. Si bien es cierto que no todos los pacientes desarrollan necesariamente una progresión de PSA previa a la progresión clínica. Por ello, a efectos de cambios de líneas de tratamiento, usamos actualmente la combinación de dos de los tres factores descritos para considerar que se ha producido una progresión.

La respuesta inicial de PSA es un factor importante que parece predecir cómo será la respuesta clínico-radiológica del paciente.⁽⁶⁾ En nuestro estudio decidimos categorizar a los pacientes en aquellos que logran una disminución de al menos un 30% del PSA con el tratamiento con abiraterona y aquellos que no lo logran. Los pacientes que consiguen un descenso de al menos el 30% del PSA lo consiguen en una amplia mayoría antes de los tres primeros meses de tratamiento; ninguno consiguió un descenso de esta magnitud pasados los primeros 7 meses, asociando en estos casos progresiones clínicas o radiológicas, sin haber descendido el PSA, lo que se traduce en una falta completa de respuesta al fármaco.

Entre los pacientes que lograban el nadir 30, existía una diferencia media de 13 meses de supervivencia libre de progresión respecto a aquellos que no lo alcanzaban. Para su mejor visualización gráfica decidimos realizar tablas de progresión de este parámetro (Figura 1).

Figura 1. Funciones de supervivencia



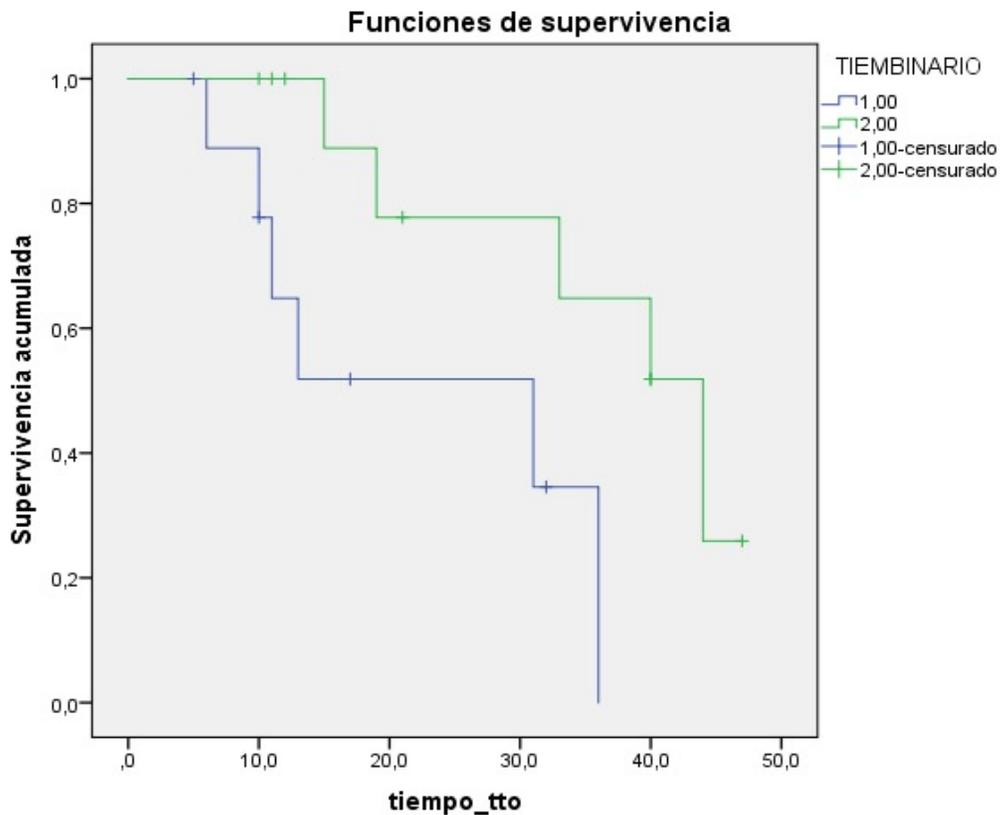
El PSA nadir alcanzado es otro factor que parece ser relevante de cara a evaluar la respuesta al fármaco,⁽⁷⁾ si bien no existe consenso en cuanto a su carácter pronóstico.⁽⁸⁻¹⁰⁾ En nuestra serie pudimos comprobar que no se comporta como un factor asociado a la progresión en la regresión lineal. Consideramos que este hecho, así como que el modelo de regresión lineal múltiple descarte la

variable nadir 30, puede estar asociado al bajo número de pacientes analizados y por ende a la falta de potencia de la prueba.

Por otro lado, el TAN es el factor que alcanza la significación estadística tanto en el análisis univariante como en el multivariante en nuestra serie. De manera que el tiempo al nadir se asocia de manera positiva con la progresión, obteniendo mejores tasas de supervivencias libres de progresión cuando se consigue un PSA nadir a más largo plazo. Su interpretación clínica se resume de la siguiente forma: por cada mes de retraso en alcanzar el

nadir se espera un retraso en el tiempo hasta la progresión 0.8 meses. Este tipo de descensos lentos y mantenidos en el tiempo ya eran conocidos en la mayoría de las series,⁽⁴⁾ como factores de buena respuesta en los pacientes tratados con braquiterapia prostática de baja tasa con intención curativa, y concuerda con los resultados obtenidos en nuestra serie de respuesta al fármaco, en fases más avanzadas de la enfermedad. Para su mejor visualización gráfica hemos expresado este comportamiento en forma de curvas de progresión (Figura 2).

Figura 2. Funciones de supervivencia



Si bien la variable nadir 30 queda excluida del modelo de regresión lineal múltiple, podríamos aventurar que en futuros análisis con mayor potencia consiga la significación estadística; con lo que posiblemente la respuesta idónea de PSA sería un descenso de al menos el 30 % del valor inicial en

los primeros meses de tratamiento y tras ello un descenso lento y mantenido en el tiempo.

La limitación del trabajo viene dada por el bajo número de pacientes analizados y por tratarse de un diseño retrospectivo, de manera que los datos arrojados son de carácter exploratorio. Pensamos que futuros trabajos de diseño aleatorizado y con mayor número de pacientes pueden corroborar estos resultados.

Conclusiones

Nuestro estudio arroja una posible asociación entre el TAN y el tiempo de supervivencia libre de progresión en pacientes tratados con acetato de abiraterona en fase de CPRC M1a-M1b sin uso previo de quimioterapia ni enzalutamida, de manera que estimamos que por cada mes de retraso en alcanzar el nadir se espera una mejoría en el tiempo hasta la progresión de 0.8 meses.

Taxonomía CRediT

- Sánchez Martínez, Néstor: Conceptualization, data curation, formal analysis, methodology, writing original draft.
- Bautista Vidal, Carlos: Conceptualization, data curation, formal analysis, methodology. Writing, review and editing.
- Morales Jiménez, Pedro: Supervision, visualization.
- García Galisteo, Emilio: Supervision.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. INE. Distribución de la mortalidad por causas (lista reducida), sexo y edad. Defunciones según la causa de muerte (2016). 2016. [accessed 30 Apr 2022] Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p417/a2016/l0/&file=01003.px>
2. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3984–90. doi: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.4246>
3. Wu K-J, Pei X-Q, Tian G, Wu D-P, Fan J-H, Jiang Y-M, et al. PSA time to nadir as a prognostic factor of first-line docetaxel treatment in castration-resistant prostate cancer: evidence from patients in Northwestern China. *Asian J Androl*. 2018 Apr;20(2):173–7. doi: https://doi.org/10.4103/aja.aja_34_17
4. Taussky D, Bedwani S, Meissner N, Bahary J-P, Lambert C, Barkati M, et al. A comparison of early prostate-specific antigen decline between prostate brachytherapy and different

- fractionation of external beam radiation-Impact on biochemical failure. *Brachytherapy*. 2018 Apr;17(2):277–82. doi: <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.11.014>
5. **Choueiri TK, Xie W, D'Amico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, et al.** Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. 2009 Mar 1;115(5):981–7. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24064>
 6. **Thoma C.** Validating early PSA response to enable improved treatment decisions. *Nat Rev Urol*. 2016 May;13(5):239–239. doi: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.59>
 7. **Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, Ferraldeschi R, Kolinsky MP, Sideris S, et al.** Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016 Nov;70(5):724–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.055>
 8. **Hong SY, Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ.** Prostate-specific antigen nadir and time to prostate-specific antigen nadir following maximal androgen blockade independently predict prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *Korean J Urol*. 2012 Sep;53(9):607–13. doi: <https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.9.607>
 9. **Sasaki T, Onishi T, Hoshina A.** Nadir PSA level and time to PSA nadir following primary androgen deprivation therapy are the early survival predictors for prostate cancer patients with bone metastasis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011 Sep;14(3):248–52. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.14>
 10. **Tomioka A, Tanaka N, Yoshikawa M, Miyake M, Anai S, Chihara Y, et al.** Nadir PSA level and time to nadir PSA are prognostic factors in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Urol*. 2014 Apr 29;14:33. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-33>