

Intermittent Androgen Suppression Therapy for Prostate Cancer*

Fernando Ramirez * Belem Saldivar *
Ángel Hernández-Gómez **

* Departamento de Control Automático, Cinvestav, Ciudad de México,
México, (e-mail: fernando.ramirez@cinvestav.mx,
belem.saldivar@cinvestav.mx)

** Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de San Luis Potosí,
San Luis Potosí 78295, México

Abstract: This paper analyzes the dynamics of prostate cancer under two primary androgen deprivation therapies: Continuous Androgen Suppression and Intermittent Androgen Suppression. Prostate cancer, a leading cause of male cancer mortality, often develops resistance to androgen deprivation therapies due to the emergence of androgen-independent tumor cells. We use a clinically validated mathematical model which captures interaction between androgen levels in the body, androgen-dependent tumor cells, and androgen-independent tumor cells. Numerical simulations reveal that Intermittent Androgen Suppression therapy delays tumor recurrence compared to Continuous Androgen Suppression therapy by modulating androgen levels through threshold-based control of prostate-specific antigen. Our results highlight the critical role of proliferation dynamics in androgen-independent cells, as well as the importance of therapeutic strategies in the containment of resistance to androgen suppression therapy for prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, continuous androgen suppression, intermittent androgen suppression, mathematical model.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es un problema de salud mundial que afecta principalmente a los hombres mayores de 50 años, con aproximadamente 1.4 millones de nuevos casos diagnosticados en todo el mundo en 2022 y casi 397,430 muertes reportadas (Organización Mundial de la Salud, 2022). Este tipo de cáncer presenta una notable dependencia inicial de los andrógenos, hormonas fundamentales para el desarrollo y el funcionamiento óptimo de la próstata. Como es sabido, los andrógenos favorecen el crecimiento desmedido de células malignas (National Cancer Institute, 2023).

La terapia de privación de andrógenos (ADT, *Androgen Deprivation Therapy*) ha sido históricamente el tratamiento convencional contra el cáncer de próstata (Huggins and Hodges, 1941), dado que puede inducir apoptosis (muerte celular) en células cancerosas dependientes de los andrógenos (AD, *androgen-dependent*), e inducir rápidamente la regresión temporal de los tumores (Bladou et al., 1996).

La terapia tiene dos modalidades de administración:

- Supresión Androgénica Continua (CAS, *Continuous Androgen Suppression*). Mantiene una supresión permanente de andrógenos, lo que acelera la transición de células AD a células tumorales independientes de los andrógenos (AI, *androgen-independent*) (Hussain et al., 2012).
- Supresión Androgénica Intermitente (IAS, *Intermittent Androgen Suppression*). Alterna intervalos de supresión con periodos sin aplicación terapéutica, con el objetivo de postergar la resistencia y los efectos adversos de la terapia (Hirata et al., 2010).

La supresión de andrógenos es efectiva al principio, sin embargo, la mayoría de los pacientes manifiestan una recaída debido a la proliferación de las células tumorales independientes de los andrógenos.

Los estudios presentados en (Bladou et al., 1996), en los que se reportan pruebas experimentales en modelos animales, indican que la terapia IAS podría resultar más eficaz en comparación con la terapia CAS en el retraso de la recurrencia tumoral.

En este trabajo se analizan las dinámicas del sistema sujeto a la terapia de privación de andrógenos considerando los tres comportamientos que exhibe la tasa de proliferación de células AI. Los resultados presentados en este

* This work was supported by project Secihti CF-2023-I-722.

estudio favorecen la comprensión del comportamiento de la dinámica de las células tumorales, bajo diferentes esquemas terapéuticos, con el objetivo de establecer las bases para la formulación de protocolos de administración de ADT más eficaces.

2. MODELADO MATEMÁTICO

Se analiza el modelo matemático propuesto en (Ideta et al., 2008) que describe la interacción entre los andrógenos en el cuerpo y las células tumorales en el contexto de la ADT. El modelo se fundamenta en investigaciones experimentales realizadas en ratones y fue elegido por su balance entre sencillez y precisión, facilitando su análisis a través de herramientas matemáticas y computacionales.

Los componentes principales del modelo son:

- Concentración de andrógenos en el cuerpo.
- Población de células tumorales AD.
- Población de células tumorales AI.

La dinámica que rige la concentración de andrógenos $a(t)$ es la siguiente:

$$\frac{da(t)}{dt} = -\gamma(a(t) - a_0) - \gamma a_0 u(t), \quad (1)$$

donde:

- $a(t)$ es la concentración de andrógenos en el tiempo t .
- a_0 es el nivel basal o estado estacionario de concentración de andrógenos.
- γ es la tasa de eliminación de andrógenos.
- $u(t)$ es la administración del tratamiento que se considera la entrada de control en el sistema.

La dinámica de la población de células AD se describe como:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_1 p_1(a(t)) x_1(t) - \beta_1 q_1(a(t)) x_1(t) - m(a(t)) x_1(t), \quad (2)$$

donde:

- $x_1(t)$ es la población de células AD en el tiempo t .
- α_1 es la tasa de proliferación de células AD.
- β_1 es la tasa de apoptosis (muerte celular) de células AD.
- $p_1(a(t))$ es la función de proliferación de células AD.
- $q_1(a(t))$ es la función de apoptosis de células AD.
- $m(a(t))$ es la tasa de mutación de células AD a células AI.

Las funciones $p_1(a(t))$ y $q_1(a(t))$ son dependientes de los niveles de andrógenos, y están dadas por las relaciones (3) y (4).

$$p_1(a(t)) = k_1 + (1 - k_1) \frac{a(t)}{a + k_2}, \quad (3)$$

$$q_1(a(t)) = k_3 + (1 - k_3) \frac{a(t)}{a + k_4}. \quad (4)$$

La dinámica de células AI se describe por:

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = m(a(t)) x_1(t) + \alpha_2 p_2(a(t)) x_2(t) - \beta_2 q_2(a(t)) x_2(t), \quad (5)$$

donde:

- $x_2(t)$ es la población de células AI en el tiempo t .
- α_2 es la tasa de crecimiento de células AI.
- β_2 es la tasa de muerte de células AI.
- $m(a(t)) x_1(t)$ es el término de conversión de células AD a células AI.
- $p_2(a(t))$ es la tasa de proliferación de células AI.
- $q_2(a(t))$ es la tasa de apoptosis de células AI.

Las funciones $p_2(a(t))$ y $q_2(a(t))$ están dadas por las relaciones (6) y (7).

$$p_2(a(t)) = \begin{cases} \text{(i)} & 1, \\ \text{(ii)} & 1 - \left(1 - \frac{\beta_2}{\alpha_2}\right) \frac{a(t)}{a_0}, \\ \text{(iii)} & 1 - \frac{a(t)}{a_0}, \end{cases} \quad (6)$$

$$q_2(a(t)) = 1. \quad (7)$$

La tasa de mutación se define como:

$$m(a(t)) = m_1 \left(1 - \frac{a(t)}{a_0}\right). \quad (8)$$

La concentración de antígeno prostático específico (PSA, *Prostate Specific Antigen*) se emplea como biomarcador para monitorizar el crecimiento del tumor (Swanson et al., 2001). Su dinámica se define en términos de las subpoblaciones de células AD y AI como:

$$y(t) = c_1 x_1(t) + c_2 x_2(t), \quad (9)$$

donde c_1 y c_2 son coeficientes que representan la contribución de cada tipo de células en la producción de PSA.

Como se indica en (Ideta et al., 2008), uno de los componentes esenciales del modelo es la tasa de proliferación de células AI, $p_2(a(t))$, la cual exhibe tres comportamientos distintos, explicados a continuación.

- Tasa de proliferación constante.** Modela el escenario de máxima independencia androgénica, donde las células AI mantienen su capacidad de proliferación completa, independientemente de las fluctuaciones hormonales. Este escenario representa el fenotipo más agresivo y resistente a terapia y se modela como:

$$p_2(a(t)) = 1. \quad (10)$$

- Disminución lineal.** La proliferación muestra una dependencia lineal inversa con la concentración de andrógenos, manteniendo estabilidad poblacional en niveles basales y se representa como:

$$p_2(a(t)) = 1 - \left(1 - \frac{\beta_2}{\alpha_2}\right) \frac{a(t)}{a_0}. \quad (11)$$

- Regresión andrógeno-dependiente.** La tasa de proliferación decrece linealmente hasta anularse cuando los andrógenos alcanzan su nivel fisiológico

máximo. En este escenario, la función de proliferación toma la forma:

$$p_2(a(t)) = 1 - \frac{a(t)}{a_0}. \quad (12)$$

Como se ha explicado, la ADT se puede administrar en dos modalidades: continua (CAS) e intermitente (IAS). En la terapia CAS, se administra de forma ininterumpida, impidiendo la recuperación de los niveles de andrógenos. En este caso se tiene:

$$u(t) = 1, \quad \forall t > 0 \quad (13)$$

La administración de la terapia IAS depende de los niveles de PSA ($y(t)$) y de su tasa de cambio ($\dot{y}(t)$). En este caso, la función de control se define como:

$$u(t) = \begin{cases} 0 \rightarrow 1 & \text{cuando } y(t) = r_1 \text{ y } \dot{y}(t) > 0, \\ 1 \rightarrow 0 & \text{cuando } y(t) = r_0 \text{ y } \dot{y}(t) < 0, \end{cases} \quad (14)$$

donde:

- $0 \rightarrow 1$ indica la activación de la terapia ($u(t) = 1$).
- $1 \rightarrow 0$ indica la desactivación de la terapia ($u(t) = 0$).
- r_1 y r_0 son los umbrales superior e inferior del PSA, respectivamente.
- $\dot{y}(t) > 0$ indica un aumento de los niveles de PSA.
- $\dot{y}(t) < 0$ indica una disminución de los niveles de PSA.

La solución general de la ecuación (1) está dada por:

$$a(t) = e^{-\gamma t} \left(a(0) + \int_0^t \gamma a_0 (1 - u(\tau)) e^{\gamma \tau} d\tau \right). \quad (15)$$

Esta solución muestra que los niveles de andrógenos dependen de su valor inicial $a(0)$, de su tasa de eliminación γ y de la influencia de la terapia aplicada, representada por $u(\tau)$. Cuando no está activa la terapia hormonal, es decir $u(t)=0$, la solución de la ecuación que describe los niveles de andrógenos es:

$$a(t) = e^{-\gamma t} a_0 \left(1 + \int_0^t \gamma e^{\gamma \tau} d\tau \right) = e^{-\gamma t} a_0 (1 + e^{\gamma t} - 1) = a_0.$$

Por otro lado, cuando la terapia es aplicada, es decir $u(t) = 1$, se tiene: $a(t) = e^{-\gamma t} a_0$.

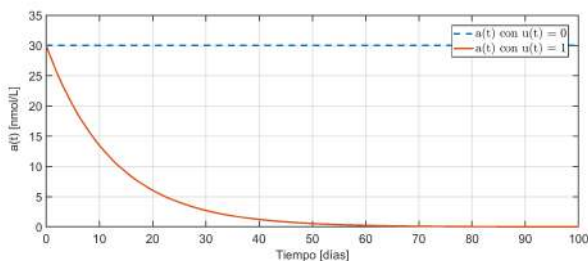


Fig. 1. Evolución de los niveles de andrógenos $a(t)$.

En la Figura 1, se ilustra la evolución temporal de $a(t)$ para $u(t) = 1$ y $u(t) = 0$. Note que en el primer caso los niveles de andrógenos disminuyen gradualmente debido a la terapia, acercándose al estado de supresión androgénica

$a(t) = 0$, mientras que en el segundo se mantienen constantes en $a(t) = a_0$.

3. ESTABILIDAD

Se analizan por separado los siguientes casos:

- Sin terapia ($a(t) = a_0$).
- Con terapia continua en estado estacionario ($a(t) = 0$).

En vista de las ecuaciones (2) y (5), ambos casos conducen a un modelo lineal, expresado como:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = A_0 \mathbf{x}$$

donde $\mathbf{x} = [x_1 \ x_2]^T$.

Por lo que se puede analizar estabilidad identificando los valores propios de A_0 . Los valores propios para cada caso de $p_2(a(t))$ sin terapia son:

- Caso i) : $\lambda_1 = 0.010652$, $\lambda_2 = 0.0074$
- Caso ii) : $\lambda_1 = 0.010652$, $\lambda_2 = 0$
- Caso iii) : $\lambda_1 = 0.010652$, $\lambda_2 = -0.0168$

El sistema es *inestable* para los tres casos sin terapia. Esto se debe a que el modelo considerado representa el cáncer metastásico.

Note que, cuando $a(t) = 0$ (terapia continua en estado estacionario), la función de proliferación de células AI es la misma en los tres casos analizados, es decir $p_2(a(t)) = 1$. En este escenario, los valores propios de A_0 son:

$$\lambda_1 = -0.0607, \quad \lambda_2 = 0.0074$$

Por tanto, el sistema es *inestable*. Esto significa que a pesar de que se administra la terapia de supresión androgénica continua, las células tumorales crecerán indefinidamente.

Los valores de los parámetros α_1 , β_1 , α_2 y β_2 , que rigen las tasas de proliferación y apoptosis de las células tumorales AD y AI, así como las constantes de ajuste k_1, k_2, k_3 y k_4 para dichas tasas en función de la concentración de andrógenos, se han tomado de datos experimentales del estudio presentado en (Berges et al., 1995), donde se reporta la documentación diaria del crecimiento de células tumorales en los nodos linfáticos de especies murinas. Estos valores, junto con las condiciones iniciales son utilizadas en las simulaciones de las terapias CAS e IAS y se encuentran en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Valores de los parámetros obtenidos a partir de datos experimentales extraídos de (Berges et al., 1995).

| Parámetro | Metástasis en nodos linfáticos |
|------------|--------------------------------|
| α_1 | 0.0290 |
| β_1 | 0.0085 |
| α_2 | 0.0277 |
| β_2 | 0.0222 |

Tabla 2. Parámetros usados en la simulación de las terapias CAS e IAS extraídos de (Ideta et al., 2008).

| Parámetro | Valor |
|-------------|-----------------------|
| γ | 0.08 |
| a_0 | 30.00 (nmol/l) |
| m_1 | 5.00×10^{-5} |
| $x_1(0)$ | 15.00 |
| $x_2(0)$ | 0.10 |
| k_1 | 0.00 |
| k_2 | 2.00 |
| k_3 | 8.00 |
| k_4 | 0.50 |
| $a(0)$ | 30.00 (nmol/l) |
| $u(0)$ | 1.00 |
| $c_1 = c_2$ | 1.00 |

4. SUPRESIÓN ANDROGÉNICA CONTINUA

La Figura 2 muestra la dinámica del PSA a lo largo del tiempo bajo la terapia continua de supresión androgénica $u(t) = 1$.

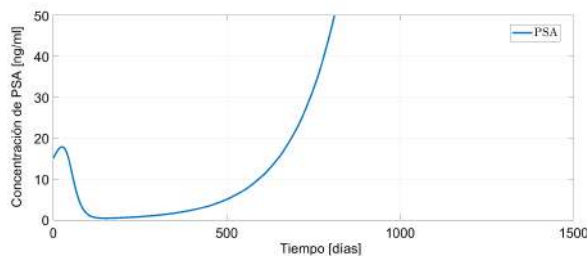


Fig. 2. Dinámica del PSA bajo terapia CAS.

La concentración de PSA alcanza niveles cercanos a cero alrededor de las 200 horas. Sin embargo, posteriormente estos niveles se incrementan y tienden al infinito debido a que, a largo plazo, la terapia continua favorece la aparición de células AI, lo que provoca un aumento de los niveles de PSA y, en consecuencia, la recurrencia tumoral.

Además del análisis temporal de los niveles de andrógenos $a(t)$ y del PSA, un análisis cualitativo de las dinámicas de las células tumorales x_1 y x_2 , empleando campos vectoriales, proporciona una visión más profunda de las interacciones dinámicas entre las subpoblaciones de células tumorales y los niveles de andrógenos.

En particular, se analizan los siguientes casos:

4.1 Caso i) Tasa de proliferación constante

La Figura 3 muestra la dinámica del sistema para el primer caso de $p_2(a(t))$ que está dada por la ecuación (10). En ausencia de terapia ($u = 0$), los niveles de andrógenos se mantienen constantes ($a(t) = a_0$) y las trayectorias divergen del punto de equilibrio en el origen, reflejando crecimiento descontrolado de ambas subpoblaciones de

células tumorales. Con la aplicación de la terapia ($u = 1$), los niveles de andrógenos decaen a cero, por lo que se frena el crecimiento de las células tumorales dependientes de los andrógenos x_1 pero las células tumorales independientes de los andrógenos x_2 crecen de manera descontrolada, lo que sugiere resistencia al tratamiento.

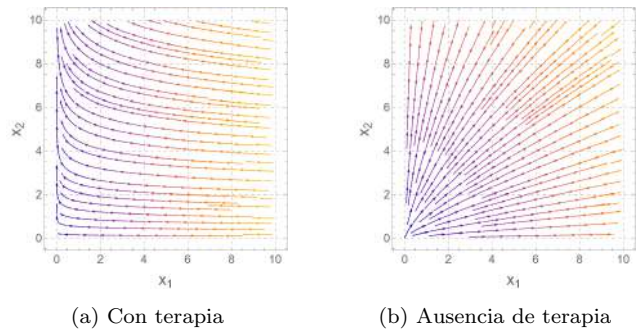


Fig. 3. Campos vectoriales de las subpoblaciones de células tumorales x_1 y x_2 , (a) con terapia y (b) en ausencia de terapia, correspondientes al Caso i).

4.2 Caso ii) Disminución lineal de la tasa de proliferación

La Figura 4 muestra los campos vectoriales del sistema para el caso de tasa de proliferación con decaimiento lineal que está dada por la ecuación (11).

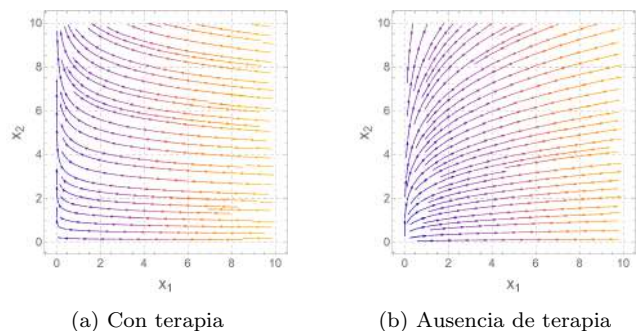


Fig. 4. Campos vectoriales de las subpoblaciones de células tumorales x_1 y x_2 , (a) con terapia y (b) en ausencia de terapia, correspondientes al Caso ii).

La Figura 4 (a) muestra las dinámicas del sistema cuando la terapia está activa ($u = 1$). De manera similar al Caso i), se tiene un control sobre x_1 mientras que la población de células tumorales x_2 crece indefinidamente. La Figura 4 (b) muestra los campos vectoriales correspondientes a las dinámicas de las células tumorales en ausencia de terapia ($u = 0$). Como en el caso anterior, los vectores divergen, revelando inestabilidad. Este comportamiento demuestra cómo la dependencia lineal de $p_2(a(t))$ con los niveles de andrógenos modula la dinámica celular.

4.3 Caso iii) Regresión andrógeno-dependiente de la tasa de proliferación

La Figura 5 muestra los campos vectoriales del sistema con regresión andrógeno-dependiente de la tasa de proliferación dada por la ecuación (12). Note que, a diferencia de los casos anteriores en los que la inestabilidad es inminente, el comportamiento de las subpoblaciones de células tumorales puede aprovecharse para diseñar estrategias de supresión androgénica intermitente que permitan estabilizar las trayectorias del sistema. Para explicar esto, suponga que se tiene la terapia activa, entonces, por un tiempo, tanto x_1 como x_2 se mantienen en niveles seguros, sin embargo, eventualmente x_2 crecerá. La estrategia consiste en desactivar la terapia para hacer decrecer los niveles de x_2 y volverla a activar una vez que x_1 comience a incrementarse.

La siguiente sección presenta una estrategia de supresión androgénica intermitente que depende de los niveles de PSA. Para los Casos i) y ii) de la tasa de proliferación, se busca incrementar el tiempo en el que las células tumorales crecen, es decir, extender el tiempo de vida (cáncer metastásico), mientras que en el Caso iii), con una conmutación adecuada del tratamiento, es posible mantener controlados los niveles de células tumorales.

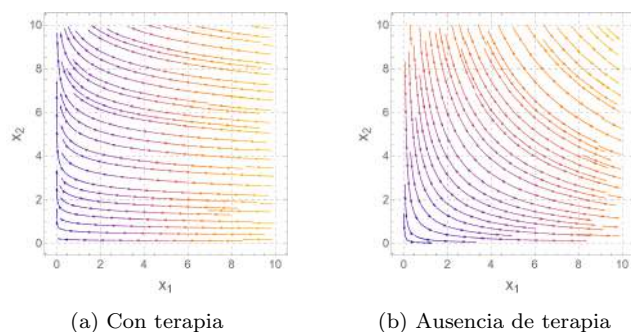


Fig. 5. Campos vectoriales de las subpoblaciones de células tumorales x_1 y x_2 , (a) con terapia y (b) en ausencia de terapia, correspondientes al Caso iii).

5. SUPRESIÓN ANDROGÉNICA INTERMITENTE

Esta sección presenta los resultados de simulaciones numéricas de diferentes esquemas de administración de la terapia de supresión androgénica intermitente. En las Figuras 6, 7 y 8 se considera el Caso ii) de la tasa de proliferación $p_2(a(t))$.

La Figura 6 muestra un ejemplo del comportamiento de la terapia IAS en la dinámica del PSA. En este caso, los umbrales de control $r_1 = 15$ ng/ml y $r_0 = 7$ ng/ml se utilizan para determinar cuándo activar o desactivar la terapia (véase la ecuación (14)). Se observa que cuando el PSA alcanza el umbral superior r_1 , se activa la terapia, lo que produce un descenso significativo de los niveles de PSA. Por otro lado, cuando el PSA cae al umbral inferior r_0 , la terapia se suspende, permitiendo una recuperación

temporal de los niveles de andrógenos. Este ciclo de activación y desactivación refleja la naturaleza intermitente de la terapia y su impacto en la dinámica del PSA.

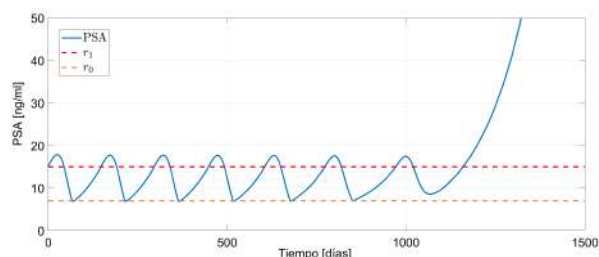


Fig. 6. Dinámica del PSA con umbrales $r_0 = 7$ y $r_1 = 15$.

En la Figura 7, se observa la transdiferenciación de células dependientes de andrógenos x_1 a células independientes de andrógenos x_2 , que se manifiesta como un aumento gradual de los niveles de PSA tras una fase inicial de supresión. Este fenómeno se produce porque aunque la terapia reduce inicialmente la población de células x_1 , con el tiempo, las células x_2 proliferan y contribuyen al crecimiento tumoral, lo que se traduce en un aumento del PSA (Feldman and Feldman, 2001).

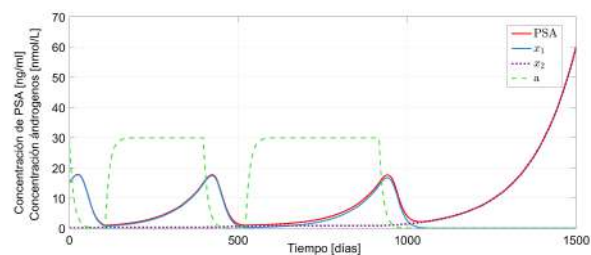


Fig. 7. Dinámica de PSA, andrógenos y células tumorales x_1 (AD) y x_2 (AI) con umbrales $r_0 = 7$ y $r_1 = 15$.

La Figura 8 muestra la dinámica del PSA bajo diferentes umbrales de control r_0 con un valor fijo de r_1 en 15. Estos umbrales definen los puntos en los que se activa o suspende la terapia IAS. Se observa que a medida que varía el umbral r_0 , los niveles de PSA muestran comportamientos diferentes, lo que refleja la respuesta del tumor al tratamiento.

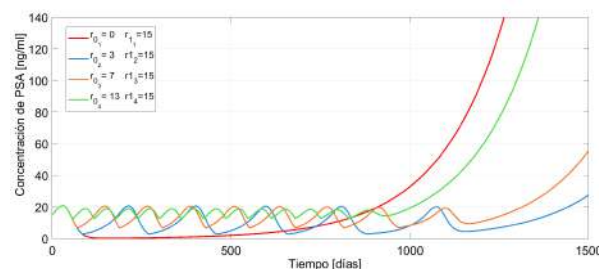


Fig. 8. Dinámica del PSA con diferentes valores para r_0 .

La elección de los umbrales r_0 y r_1 es crucial para retrasar la transdiferenciación y maximizar la eficacia de la terapia. En la Figura 9 se compara la evolución temporal del PSA para los distintos casos de la función de proliferación $p_2(a(t))$, cuando se aplica la terapia IAS con los umbrales de control $r_1 = 15$ ng/ml y $r_0 = 3$ ng/ml. Las curvas ilustran cómo la estructura matemática de $p_2(a(t))$ determina tanto la velocidad de progresión tumoral como la respuesta al tratamiento.

La Figura 10 muestra el diagrama de fase de las trayectorias de x_1 contra x_2 para los tres casos de la función de proliferación $p_2(a(t))$, con condiciones iniciales ($x_1(0) = 15$, $x_2(0) = 0.1$), cuando la terapia IAS es aplicada.

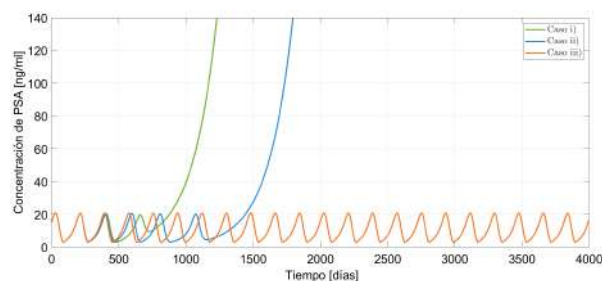


Fig. 9. Dinámica del PSA para los diferentes casos de la función de proliferación $p_2(a(t))$ con la terapia IAS.

En los Casos i) y ii) las trayectorias tienen un comportamiento oscilatorio y eventualmente crecen al infinito. Para el Caso iii) se observa un ciclo límite que concuerda con el comportamiento mostrado en la Figura 9, sugiriendo que las células tumorales se mantienen oscilando en niveles seguros, lo que indica la remisión del cáncer.

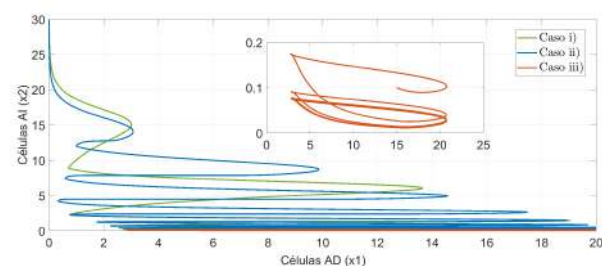


Fig. 10. Diagrama de fase de las células x_1 - x_2 con la terapia IAS.

6. CONCLUSIÓN

Este estudio proporciona un análisis de la dinámica del cáncer de próstata, considerando tanto escenarios con intervención terapéutica mediante supresión androgénica como aquellos sin tratamiento. A través de un modelo matemático clínicamente validado, se ha podido identificar y caracterizar la interacción entre los niveles de andrógenos circulantes y las distintas subpoblaciones de células tumorales, específicamente las dependientes e independientes de andrógenos, bajo diferentes esquemas

terapéuticos. Se destaca la importancia de las dinámicas de proliferación de las células tumorales independientes de andrógenos como factor determinante en la evolución del cáncer y en el desarrollo de resistencia a la terapia.

La terapia IAS se presenta como una alternativa prometedora frente a la terapia continua, al ofrecer un mayor tiempo hasta la recaída, así como beneficios clínicos adicionales relacionados con la reducción de efectos adversos y una mejor calidad de vida durante los periodos sin tratamiento. La integración de modelos matemáticos con información clínica permite una comprensión más profunda de la progresión tumoral y abre la puerta al diseño de tratamientos que prolonguen la eficacia terapéutica y retrasen el desarrollo de resistencia en pacientes con cáncer de próstata.

REFERENCES

- Berges, R.R., Vukanovic, J., Epstein, J.I., et al. (1995). Implication of cell kinetic changes during the progression of human prostatic cancer. *Clinical Cancer Research*, 1, 473–480.
- Bladou, F. et al. (1996). Cell proliferation and apoptosis during prostatic tumor xenograft involution and regrowth after castration. *International Journal of Cancer*.
- Feldman, B.J. and Feldman, D. (2001). The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 1(1), 34–45.
- Hirata, Y., Aihara, K., and Shimada, T. (2010). Development of a mathematical model for intermittent androgen suppression. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 13, 353–359.
- Huggins, C. and Hodges, C.V. (1941). Studies on prostatic cancer: I. the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*, 1, 293–297.
- Hussain, M., Tangen, C.M., Berry, D.L., et al. (2012). Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 367(2), 118–126. doi:10.1056/NEJMoa1110032.
- Ideta, A., Aihara, K., and Shimada, T. (2008). Mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer. *Journal of Theoretical Biology*, 251, 731–744.
- National Cancer Institute (2023). Prostate cancer treatment (pdq®)-patient version. URL <https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq>.
- Organización Mundial de la Salud (2022). Cáncer de próstata: Datos y cifras. URL <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/27-prostate-fact-sheet.pdf>.
- Swanson, K.R., True, L.D., Lin, D.W., and Buhler, K.R. (2001). A quantitative model for the dynamics of serum prostate-specific antigen as a marker for cancerous growth: An explanation for a medical anomaly. *American Journal of Pathology*, 158(6), 2195–2199.