

LOCUL 5 α -REDUCTAZEI ÎN TRATAMENTUL MEDICAL AL HIPERTROFIEI BENIGNE DE PROSTATĂ

C. Novac, N. Suditu, B. Novac, V.D. Radu
Clinica de Urologie și Transplant Renal
Spitalul Clinic „C.I. Parhon”
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa” Iași

PLACE OF 5 α -REDUCTASE IN THE THERAPY FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA (Abstract): Twelve years ago, finasteride, the first 5 α -reductase inhibitor, was introduced as drug therapy for benign prostatic hyperplasia, and more recently dutasteride has emerged as an alternative. The efficacy, safety and ability of these 5 α -reductase inhibitors to reverse the natural progression of benign prostatic hyperplasia have been convincingly demonstrated and both drugs are now well established in the medical armamentarium against the disease. Given the multifactorial etiology of benign hyperplasia, the usefulness of 5 α -reductase inhibitors in combination with a adrenergic blockers has also been investigated and justified in select patients. Wider applications of 5 α -reductase inhibitors are also emerging, though their perhaps most important new role as chemopreventive agents remains unclear.

KEY WORDS: BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA , 5A-REDUCTASE INHIBITOR

Correspondență: Dr. B. Novac, Clinica de Urologie și Transplant Renal, Spitalul Clinic „C.I. Parhon”, Bd. Carol. Nr. 50; e-mail: bogdannvc@gmail.com*

INTRODUCERE

În urmă cu peste 20 de ani, bărbații cu hipertrofie benignă de prostată (HBP) nu aveau prea multe alternative terapeutice. Supravegherea și tratamentul chirurgical erau cele două mari direcții pe care le puteau urma. Tratamentul medicamentos a fost introdus pentru prima dată în 1984 sub forma antagoniștilor α -adrenergici – blocați ai receptorilor α .

În anul 1992, *finasteridul* a fost adăugat tratamentului medical ca primul inhibitor de 5 α -reductază. Monopolul acestuia, de 11 ani, s-a sfârșit în martie 2003, odată cu lansarea *dutasteridului*.

În zilele noastre, tratamentul medical este tratamentul ce-și găsește tot mai mult loc în terapia adenomului de prostată. Exceptând cazurile în care indicația chirurgicală este certă și obligatorie (retenție cronică completă de urină, adenom complicat cu litiază vezicală, diverticuloză vezicală sau insuficiență renală cronică, adenoamele cu reziduu vezical neinfecat mai mare de 150 ml sau cu reziduu infectat indiferent de cantitate), tratamentul medical este folosit la toți bolnavii simptomatici cu adenom de prostată [1].

RAPEL FIZIOPATOLOGIC

Testosteronul este convertit în dihidrotestosteron (DHT) de către enzima 5 α -reductază. Concentrația serică a testosteronului este de 10 ori mai mare decât cea a DHT, dar în prostată 90% din testosteron este transformat în DHT. Enzima 5 α -reductază prezintă două izoenzime identificate consecutiv, fiecare fiind codată de gene separate. Tipul I este prezentă în concentrații mai mari în ficatul uman, piele, glande sebacee, testicule și foliculii piloși. Tipul II virilizează fetusul de sex masculin și predomină în pielea din aria genitală, foliculii piloși de la nivelul bărbii și scalpului și prostată.

Fenotipul indivizilor cărora le lipsește gena 5 α -reductazei tip II a ajutat la elucidarea rolului acestor două izoenzime. Persoanele de sex masculin cu acest fenotip au organele

* received date: 27.09.2006
accepted date: 15.08.2007

genitale externe ambigui, pilozitate facială și corporală redusă, nu prezintă alopecie tipic masculină și au o prostată rudimentară. În plus, acești bărbați nu dezvoltă cancer de prostată sau hipertrofie benignă. Ei prezintă niveluri aproape normale de DHT circulant (datorită acțiunii periferice a 5 α -reductazei de tip I), dar aceasta nu pare să compenseze lipsa DHT-ului din prostată în cursul dezvoltării. Nu s-a identificat nici un sindrom de deficiență în cazul 5 α -reductazei de tip I.

Finasteridul inhibă selectiv 5 α -reductaza de tip II. El scade nivelul seric al DHT-ului uman cu 65-70% și nivelul prostatic al DHT-ului cu 85-90%; totuși nivelul testosteronului intraprostatic este crescut [2,3]. Deoarece nivelul testosteronului seric este neafectat, efectele secundare precum scăderea libidoului, fertilității și funcției sexuale sunt rare. Tratamentul cu finasterid duce la micșorarea glandei prostatice prin inducerea apoptozei și a atrofiei la nivelul celulelor epiteliale, având un efect scăzut asupra stromei [4,5]. În timp ce beneficiile clinice se stabilizează la 6 luni de zile, involuția epitelială continuă până la 30 de luni [6]. Chiar în timpul tratamentului cu finasterid prostata mai găsește stimuli androgeni de la cei 30% DHT seric și 10% DHT intraprostatic transformat de izoenzima de tip I. În plus, testosteronul intraprostatic este prezent la niveluri semnificativ fiziologice [7].

Dutasteridul este un medicament nou, cu acțiune duală, inhibând ambele izoenzime, reducând acești stimuli adiționali. Acest inhibitor dual de 5 α -reductază determină o inhibare de 60 de ori mai mare a izoenzimei de tip I față de finasterid și blochează de asemenea, izoenzima de tip II. Un studiu de fază II, incluzând un număr de 399 de bărbați, a comparat supresia determinată de diferite doze de dutasterid, 5 mg de finasterid și placebo, la sfârșitul unei perioade de 24 de săptămâni de tratament. Pacienții au avut vârsta peste 59 de ani și au fost diagnosticați cu HBP, având un volum mediu al prostatei de 41,9-47,3 cmc. Dutasteridul a dus la o scădere a nivelului de DHT seric de 94,4 \pm 1,2% în cazul dozei de 5 mg și de 7,5 \pm 29,6% în cazul dozei de 0,01 mg. În comparație cu acesta, finasteridul a produs o scădere medie de 70,8 \pm 18,3% comparativ cu o scădere de 1,6 \pm 22,8% în cazul utilizării placebo.

Dutasteridul pare astfel că duce la o supresie mai mare, mai puțin variabilă și aproape maximă a DHT-ului în comparație cu finasteridul și este comercializat în doze de 0,5 mg.

Epristeridul este un steroid inhibitor puternic, necompetitiv, al enzimei de tip II, cu acțiune mai slabă pe tipul I. Se leagă ireversibil pentru a forma un complex neproductiv de testosteron-enzimă și NADPH și astfel nu provoacă creșterea testosteronului interprostatic întâlnită în cazul finasteridului [8-10]. În ciuda acestui fapt, trialuri clinice de fază II cu epristerid, au arătat o reducere medie doar de 74% a DHT-ului intraprostatic, în comparație cu scăderea cu 85-90% din cazul utilizării finasteridului în acest trial [2,3,8]. Nu au fost publicate rezultate legate de faza III a trialurilor clinice sau cel puțin nu ne sunt cunoscute.

Compușii dimerici nonsteroidici sunt încă în curs de investigare, dar ei pot reprezenta un loc important (dacă nu cel mai important) în terapia medicamentoasă a hiperplaziei benigne de prostată. Acești compuși au atât acțiune antagonistă pe receptorii α_1 -adrenergici cât și acțiune inhibitoare asupra 5 α -reductazei în același interval al dozei, dar sunt încă în perioada de debut în prezent [11,12].

De asemenea, există peste 30 de preparate fitoterapice pentru hiperplazia benignă de prostată; totuși, substanțele active și mecanismul de acțiune rămân obscure în cazul celor mai multe dintre ele. *Serenoa repens* (cunoscută și ca *sowpalmato* din palmierii pitici americani) a fost investigată mai bine într-un număr de trialuri clinice și științifice. Este considerată că inhibă 5 α -reductaza, deci odată ce nu are efect asupra nivelului antigenului prostatic specific (PSA), are un mecanism diferit față de cele ale finasteridului și dutasteridului [13].

EFECTE CLINICE

Fiind introdus cu peste 10 ani în urmă, finasteridul dispune de mai multe dovezi ce confirmă siguranța și eficiența sa pe termen lung. Câteva trialuri controlate, randomizate, au

demonstrat îmbunătățiri similare în ceea ce privește scorurile simptomelor și scăderea dimensiunilor prostatei în cazul utilizării finasteridului [14-18]. Cel mai mare (3040 pacienți) și mai lung (48 luni) dintre acestea a fost trialul PLESS (Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study) care a raportat o scădere a dimensiunii prostatei de 18% (față de creșterea de 14% în grupul placebo), o scădere de 3,3 puncte în scorul simptomelor (față de 1,5 în grupul placebo) și o creștere de 1,9 ml/sec a fluxului urinar maxim (față de 0,1 ml/sec în grupul placebo) [18]. Aceste rezultate confirmă faptul că beneficiile au fost susținute timp de ani de zile și a sugerat că finasteridul ar putea produce reversibilitatea bolii [17].

Finasteridul este bine tolerat. Profilul efectelor secundare obținut în studiul PLESS a fost tipic, pacienții raportând scăderea libidoului (6,4% față de 3,4% în grupul placebo), impotența (8,1% față de 3,7% în grupul placebo), volum ejaculator scăzut (3,7% față de 0,8% în grupul placebo) și mai puțin de 1% incidența disfuncțiilor ejaculatorii, a rash-ului și ginecomastie. Important de amintit, efectele secundare s-au atenuat după primul an, scăderea libidoului ajungând la 2,6% în cazul ambelor grupuri, iar frecvența impotenței scăzând cu 5,1%.

Studii efectuate pe loturi mari au arătat că tratamentul cu finasterid reduce semnificativ probabilitatea apariției retenției acute de urină (reduce riscul relativ cu 57-59%) sau necesitatea tratamentului chirurgical al HBP (36-55%) [18-20]. Din nou, rezultatele studiului PLESS au fost tipice, 3% dintre pacienții din grupul cu finasterid dezvoltând retenție acută de urină față de 7% dintre cei din grupul placebo, și 5% dintre pacienții cu finasterid au suferit intervenții chirurgicale în comparație cu 10% din cei din grupul placebo.

Finasteridul înjumătățește nivelul seric al PSA; totuși, ratele detecției cancerului de prostată nu au fost diferite între grupul tratat cu finasterid și cel cu placebo în cadrul studiului PLESS. Dublarea valorii PSA-ului și reținerea intervalelor normale la bărbații netratați permite utilizarea valorilor PSA ca marker al cancerului de prostată la bărbații tratați cu finasterid [21].

Într-o metaanaliză a peste 2600 de pacienți din 6 trialuri clinice randomizate, Boyle și colab. [22] au determinat diferența în dimensiunile prostatei responsabilă de aprox. 80% din variabilitatea rezultatelor obținute în studiile clinice și faptul că mărimea prostatei este determinantul cheie al rezultatului în cazul tratamentului cu finasterid. Astfel, cu cât prostata este mai mare la punctul de plecare, cu atât probabilitatea ca beneficiile să fie mai mari în tratamentul cu finasterid. Acest beneficiu a devenit semnificativ diferit față de placebo la volume prostatice peste 40 cmc.

Primele raportări ale trialurilor clinice cu dutasterid au fost publicate în 2002. Acestea au descris rezultatele combinate ale trei studii paralele, pe o perioadă de 2 ani, multicentrice, dublu-orb, placebo-controlate, realizate în Europa și Statele Unite, cuprinzând un total de 4325 de pacienți [23]. Pacienții au fost randomizați să primească placebo sau 0,5 mg de dutasterid zilnic, timp de 2 ani. De notat că, criteriile de includere cereau ca pacienții să aibă un volum al prostatei mai mare sau egal cu 30 cmc (determinare ecografică transrectală) precum și un nivel seric al PSA între 1,5 – 10 ng/ml, un scor al simptomelor mai mare sau egal cu 12 și un flux urinar maxim mai mic sau egal cu 15 ml/sec. Toți parametrii evaluați (modificarea medie a DHT seric, a volumului prostatei, scorul simptomelor, modificarea fluxului urinar maxim ml/sec) au arătat un răspuns bun la dutasterid față de placebo, numărul acienților cu retenție acută de urină și respectiv a celor care au necesitat intervenție chirurgicală pentru HBP fiind semnificativ mai mare în lotul placebo.

Dutasteridul a dus la o supresie rapidă, aproape completă, mai puțin variabilă a DHT-ului în comparație cu trialuri similare utilizând finasterid. A crescut semnificativ fluxul urinar maxim și a scăzut scorul simptomatic și volumul prostatei. În plus, a redus riscul de apariție a retenției acute de urină și de necesitate a intervențiilor chirurgicale legate de HBP. Ca și în cazul finasteridei, tratamentul cu dutasterid înjumătățește nivelele PSA seric, dar nu afectează

raportul PSA liber/PSA total. Valorile pot fi din această cauză dublate, în vederea luării unei decizii semnificative. Analiza ulterioară a arătat că îmbunătățirea netă în cazul utilizării dutasteridului față de placebo a crescut odată cu creșterea volumului prostatei peste 30 cmc, precum și cu creșterea zonei tranzitionale și cu creșterea PSA seric.

Dutasteridul a fost bine tolerat, cu efecte adverse incluzând disfuncția erectilă, scăderea libidoului, disfuncții ejaculatorii și ginecomastie, comparabile cu studiile în care a fost folosită finasterida (în special după un an de zile de tratament).

Combinarea inhibitorilor de 5 α -reductază cu medicația blocantă α -adrenergică

Având în vedere etiologia multifactorială a HBP, ar părea logic ca o combinație între blocanții α -adrenergici (pentru a relaxa componentele musculare netede ale prostatei și colului vezical) și inhibitorilor de 5 α -reductază (pentru a reduce numărul de celule epiteliale) ar avea un efect sinergic. Un număr de studii diferite s-au adresat acestui aspect dar, doar 2 dintre ele au fost placebo controlate [24].

Lepor și colab. [25] au raportat un studiu de un an cuprinzând 1229 de bărbați împărțiți egal în patru grupe de tratament: placebo, agonistul α -adrenergic terazosin, finasterid sau ambele. Nu s-a observat nici o îmbunătățire în scorul mediu al simptomelor sau în fluxul urinar maxim în cazul terapiei combinate în comparație cu terazosinul în monoterapie, iar finasteridul nu a fost mai bun ca placebo. Volumul mediu al prostatei în acest studiu a fost de 37 cmc.

Grupul PREDICT (The Prospective Randomized Doxazosin and Combination Trial) a realizat un studiu similar pe o perioadă de un an cuprinzând 1229 pacienți. Mărimea prostatei a fost estimată prin examinare digitală rectală fiind exprimată în creșteri de 5 cmc și a fost în medie de 36 cmc. Atât grupul în monoterapie cât și cel cu terapie combinată au prezentat îmbunătățiri semnificative în scorul simptomelor, scorurile de calitate a vieții și fluxul urinar maxim. Finasteridul singur nu a fost mai eficient decât placebo în ceea ce privește calitatea vieții și fluxul urinar și doar un pic mai eficient în ceea ce privește reducerea scorului simptomelor. Cuantificarea rezultatelor fiecărui trial în funcție de mărimea prostatei nu a arătat nici o corelație semnificativă între mărimea prostatei și rezultatul tratamentului, deși numărul pacienților în unele grupe era mic [26-28].

Ambele studii mai demonstrează că nu există nici un beneficiu adițional față de terapia cu un blocant α -adrenergic atunci când se adaugă inhibitori de α -reductază. Totuși, fiecare trial a durat doar un an iar volumul mediu al prostatei a fost sub limita de 40 cmc la care s-a demonstrat că finasteridul produce o îmbunătățire semnificativ. Din acest motiv, utilitatea terapiei combinate la bărbații cu prostate mai mari nu a fost clasificată de acest studiu.

În mai 2002 au fost prezentate rezultatele raportate de către studiul MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) și se așteaptă încă publicația finală [29]. Acest studiu a fost unul multicentric randomizat, placebo-controlat, dublu-orb, cuprinzând 3047 pacienți, pe o perioadă medie de 4,5 ani, ceea ce face din el cel mai mare studiu al terapiei medicale a HBP până în momentul de față. Scopul său a fost să determine dacă progresia bolii clinice ar putea fi prevenită sau întârziată utilizând fie finasterid, fie doxazosin ori terapie combinată.

La început, pacienții aveau un scor simptomatic (după Asociația Americană de Urologie) mediu de 17 puncte (interval 12-21), flux urinar de 10,6 ml/sec. (interval 8,5-12,3) și un volum al prostatei de 36 cmc (\pm 20 cmc).

Progresia a fost definită ca apariția retenției acute de urină, a incontinenței, insuficienței renale sau infecțiilor recurente de tract urinar sau o creștere cu \geq 4 puncte a scorului AUA al simptomelor. În toate cazurile, 350 de bărbați au progresat către una din aceste condiții. La aceștia progresia s-a datorat unei creșteri a simptomelor AUA în 78% din cazuri, retenție acută de urină în 12% din cazuri, incontinență în 9% din cazuri iar infecției în 1% din cazuri. Nici un pacient nu a dezvoltat insuficiență renală cronică.

Rezultatele au arătat că tratamentul combinat a fost superior fiecărui medicament în monoterapie pentru întârzierea progresiei bolii, ducând la o scădere a riscului relativ de 67%. Finasteridul în monoterapie a fost la fel de eficient ca și combinat în reducerea semnificativă a probabilității de apariție a retenției acute de urină sau apariția indicației intervenției chirurgicale. Toate tratamentele au îmbunătățit fluxul urinar maxim și simptomele față de placebo, dar terapia combinată a fost semnificativ mai bună în această privință față de orice alt medicament singur, aducând beneficii durabile. În timp ce doxazosinul a întârziat timpul de apariție a retenției acute de urină, nu s-a constatat nici o reducere per ansamblu a riscului în cazul monoterapiei cu doxazosin de-a lungul celor 4 ani ai trialului.

Volumul prostatei a crescut în grupurile cu placebo și monoterapie cu doxazosin cu 4,5%/an dar în grupurile cu finasterid și cel cu terapie combinată s-au raportat reduceri medii de 13%, respectiv 16% [26-29].

Efectele adverse frecvente au fost similare cu cele raportate anterior și ele țin de grupul medicamentos.

Implicațiile legate de partea financiară și efectele secundare ale tratamentului combinat la pacienții cu HBP sunt considerabile; totuși, la pacienții cu prostate mai mari, în special în cazurile în care se dorește evitarea chirurgiei, tratamentul combinat oferă cea mai bună șansă de control a bolii. Printr-o abordare pragmatică, apar câteva studii interesante asupra efectelor întreruperii tratamentului cu un blocant α -adrenergic, după o perioadă de tratament combinat [30-32].

Efectele blocanților α -adrenergici se instalează rapid, dar se poate să nu fie menținute pe termen lung. Spre deosebire de aceștia, inhibitorilor 5 α -reductazei le trebuie luni de zile pentru a ajunge la beneficii simptomatice dar acestea sunt durabile.

Un studiu realizat de Bladowin și colab. [31] în 2001 a implicat 240 de bărbați cu volume ale prostatei mai mari de 40 cmc și scoruri AUA ale simptomelor peste 20. Toți au primit 5 mg de finasterid iar dozele de doxazosin au fost titrate la 2, 4 sau 8 mg. Doxazosinul a fost întrerupt după 3, 6, 9 sau 12 luni după începutul administrării ambelor medicamente. Pacienții au fost evaluați la o lună după întreruperea tratamentului pentru a determina evoluția simptomelor. Succesul retragerii doxazosinului a fost cu atât mai probabil cu cât doza administrată a fost mai mică și perioada tratamentului combinat mai lungă.

La 6 luni, la mai puțin de jumătate dintre pacienți li s-a întrerupt cu succes tratamentul cu doxazosin dar la 9 luni, 84%, 80% și 73% dintre cei ce au primit 2, 4 și respectiv 8 mg, întreruperea doxazosinului a fost un succes, iar la 12 luni succesul a fost raportat la 84%, 85%, respectiv 87%.

Diamond și colab. [30] au realizat un studiu dublu-orb la 120 pacienți care au fost randomizați să primească una dintre următoarele terapii:

1. tratament cu tamsulosin și finasterid (grup 1)
2. tratament cu tamsulosin și placebo (grupul 2).

Toți pacienții aveau prostata mai mare de 40 g, scoruri AUA ale simptomelor peste 17 și un flux urinar maxim sub 15 ml/sec.

Tamsulosinul a fost retras din ambele grupuri după 6,9 și 12 luni de tratament. La 6 luni, 55% dintre pacienții din grupul 1 nu aveau nici o îmbunătățire a simptomelor din momentul retragerii, în comparație cu 20% din grupul 2.

La 9 luni, la 80% s-a făcut întreruperea cu succes în cazul grupului 1, în comparație cu 25% în cazul celor din grupul 2. 12 luni de tratament înainte de întrerupere au dus la o rată a succesului de 85% în grupul 1 și 20% în grupul 2.

Astfel, după 9-12 luni de tratament combinat, finasteridul în monoterapie a menținut controlul simptomelor la o proporție mare de bărbați cu prostate mari și simptome moderate și severe.

Un al treilea studiu placebo-controlat [32] a evaluat dutasteridul și tamsulosinul în combinație. În mod similar, 77% dintre cei la care tamsulosinul a fost înlocuit cu placebo după 6 luni de tratament combinat nu au prezentat nici o îmbunătățire a simptomelor la 6 săptămâni după întrerupere. La 93% dintre acești bărbați, aceasta a fost menținută la sfârșitul studiului la 3 luni după întrerupere iar cei cu scoruri ale simptomelor sub 20 au avut cea mai mare rată de succes (84%), simțindu-se la fel sau mai bine după întrerupere.

Aceste studii sugerează că o mare proporție din pacienți poate să aibă rezultate bune printr-o astfel de abordare, în special cei cu simptome moderate. Totuși, lipsesc datele de urmărire pe termen lung.

Alte efecte terapeutice ale inhibitorilor de 5 α -reductază

Rolul inhibitorilor 5 α -reductazei s-a extins în ultimii ani și includ profilaxia hematuriei legate de HBP și reducerea pierderilor sanguine în timpul rezeccției endoscopice a prostatei. Finasteridul în doză de 1 mg este eficient în cazul alopeciei masculine, iar inhibitorii izoenzimei tip 1 sunt promițători în tratamentul acneei.

Rolul finasteridului ca agent de chimioprevenție în cazul cancerului de prostată este de asemenea sunt investigație.

Dutasteridul nu este licențiat în momentul actual pentru utilizarea lui în alopecia androgenică.

Prima raportare a utilizării finasteridului pentru controlul sângerărilor prostatice legate de HBP a fost făcută în 1995 [33]. De atunci, un număr de studii de confirmare au raportat rezultate similare, cum ar fi Delakas și colab. [34] care au descris recurența hematuriei la 77% dintre pacienții netratați și la 12% dintre cei care primeau finasterid pe o perioadă medie de 22 luni.

Kearney și colab. [35] au revăzut retrospectiv 53 de pacienți care au fost tratați pentru hematurie cu finasterid pentru a identifica eficiența răspunsului. Rezeccția transuretrală a crescut rata de succes a finasteridului în controlul sângerărilor active sau recurente, iar mărirea prostatei s-a corelat cu timpul necesar hemoragiei active să se oprească. Alt grup a observat totuși că finasteridul este la fel de eficient în controlul hematuriei celor cu prostate mici (sub 40 cmc) ca și în cazul celor cu prostate mari (86% față de 85% rata de succes) [36].

Totuși, un trial mai recent realizat de Snadfelt și colab. [37] care a evaluat efectele finasteridului în timpul operator, cantitatea soluției cu care se irigă, pierderea de sânge, greutatea piesei de rezeccție sau densitatea microvasculară nu au găsit nici o diferență față de placebo în momentul folosirii acestor indicatori mai sensibili.

În 1999, un singur trial a sugerat că tratamentul cu finasterid poate să aibă valoare în prostatita cronică. 41 de pacienți diagnosticați cu sindrom dureros pelvin cronic inflamator au primit placebo sau finasterid timp de 1 an [38]. Deși aceasta a dus la o îmbunătățire a scorurilor simptomatice de prostată în grupul tratat cu finasterid (31 pacienți), grupul care a primit placebo a prezentat de asemenea o îmbunătățire a simptomelor. Din punct de vedere al durerii și al utilizării analgezicelor, nu a existat nici un beneficiu al finasteridului față de placebo.

Chimioprevenția cancerului de prostată

Rolul 5 α -reductazei în dezvoltarea și progresia cancerului de prostată a fost speculat mult timp. Indivizii cu sindrom de deficiență de 5 α -reductază de tip II nu dezvoltă cancer de prostată [39]. În mod similar, s-a sugerat că incidența mai mică a cancerului de prostată în țările asiatice s-ar putea corela cu nivelele mai scăzute de exprimare a enzimei 5 α -reductaza. Cancerul de prostată în faza precoce și neoplazia intraepitelială prostatică de grad înalt sunt sensibile la androgeni. Din acest motiv, DHT poate să promoveze creșterea cancerului iar DHT-ul circulant ar putea de asemenea să aibă efecte, implicând și 5 α -reductaza de tip 1.

În trialurile clinice cu dutasterid, s-a observat că 1,1% dintre pacienții din grupul tratat au fost diagnosticați cu cancer de prostată, în comparație cu 1,9% în grupul placebo [40]. Dacă aceste incidențe sunt scăzute, ele reprezintă o reducere a riscului relativ cu 40% în cazul tratamentului, ceea ce a determinat inițierea trialului REDUCE care este acum pe cale să evalueze proprietățile chimiopreventive ale dutasteridului.

Finasteridul a fost totuși deja investigat în trialul de prevenție al cancerului de prostată, primul trial major de chimioprevenție pentru această boală [41]. Acest trial a început în 1993 cu fonduri de 73 mil. dolari americani de la Institutul Național de Cancer (NCI) din Statele Unite și a fost oprit precoce după 7 ani. Au fost randomizați să primească timp de 7 ani tratament cu finasterid sau placebo un număr de 18.882 de bărbați cu vârste peste 55 de ani, cu risc mai mic de cancer de prostată (PSA seric sub 3,0 ng/ml și o prostată clinic normală). Ei au fost monitorizați prin dozarea anuală a PSA seric și examinare rectală digitală și li s-au efectuat biopsii (câte 3 pentru fiecare lob prostatic) dacă s-a suspectat cancerul sau la sfârșitul studiului. Cancerul de prostată a fost detectat la 18,4% din grupul cu finasterid și la 24,4% din grupul placebo. Totuși, cancerurile agresive (scor Gleason 7-10) au fost mai frecvente în grupul tratat cu finasterid (37% dintre toate cancerurile) în comparație cu cele din grupul placebo (22,2% dintre toate cancerurile) [41].

Efectele secundare sexuale au predominat la bărbații tratați cu finasterid, în timp ce simptomele de tract urinar inferior au fost mai frecvente în grupul placebo.

Autorii au concluzionat că finasteridul a prevenit sau a întârziat cancerul de prostată și a redus problemele urinare, dar aceste beneficii trebuie cercetate luând în considerare efectele secundare sexuale și creșterea incidenței cancerului de prostată de grad înalt.

Aceste rezultate amestecate nu au dus la utilizarea pe scară largă a inhibitorilor 5 α -reductazei la cei îngrijorați de apariția cancerului de prostată. Ambele grupuri ale trialului au avut o incidență mai mare a cancerului de prostată decât cea găsită în alte studii de screening, cu frecvențe apropiindu-se de cele raportate în studiile pe cadavre. Acest fapt ridică întrebări asupra semnificației clinice a tumorilor detectate.

Unii autori au comentat că dificultățile histologice în atribuirea gradelor Gleason prostatelor tratate cu finasterid poate să însemne că numărul mai mare de cancer agresive este de fapt un artefact. Scopul primar al studiului a fost determinarea prevalenței cancerului de prostată, totuși aceasta se poate să nu reflecte supraviețuirea. Cu o analiză ulterioară și o urmărire de termen mai lung a cancerelor de prostată diagnosticate, vor putea fi trase niște concluzii mai clare. Poate fi identificat un rol pentru inhibitorii 5 α -reductazei la pacienții cu risc crescut de cancer, cu simptome urinare și interes scăzut pentru o viață sexuală activă. Este important ca pacienții care deja se bucură de beneficiile acestor medicamente în ceea ce privește simptomele urinare, să fie monitorizați pentru depistarea cancerului.

CONCLUZII

Introduși în urmă cu aproximativ 12 ani, inhibitorii 5 α -reductazei are un loc bine stabilit în arsenalul medical împotriva HBP. Eficiența lor, siguranța și capacitatea de a inversa progresia naturală a HBP a fost demonstrată convingător. Mai recent, a apărut dutasteridul ca tratament alternativ la finasterid iar rezultatele studiului MTOPS au justificat tratamentul combinat la pacienții selectați. Apar, de asemenea, indicații pe scară mai largă a inhibitorilor 5 α -reductazei, deși probabil cel mai important nou rol al lor, cel de chimioprevenție, rămâne neclar. Trebuie de amintit că nici un tratament medical nu poate egala intervenția chirurgicală din punct de vedere al îmbunătățirii simptomelor (cu indicație chirurgicală corectă).

HBP este o afecțiune heterogenă. Simptomele atribuite HBP pot avea alte cauze coexistente, și factori de creștere atât androgenodependenți cât și independenți promovează mărirea prostatei. Este bine cunoscut faptul că mărirea prostatei se corelează slab cu simptomele, astfel încât micșorarea prostatei prin utilizarea inhibitorilor 5 α -reductazei poate

să nu fie întotdeauna suficientă. O înțelegere mai bună a fiziopatologiei HBP și a interacțiunilor sale cu alte medicamente, va ajuta la dezvoltarea unor noi substanțe cu o eficiență și mai bună.

BIBLIOGRAFIE

1. Borth, CS, Beiko DT, Nickel JC. Impact of medical therapy on transurethral resection of the prostate: A decade of change. *Urology*. 2001; 57: 1082-1085.
2. McConnell JD, Wilson JD, George FW et al. Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 74: 505-508.
3. Norman RW, Coakes KE, Wright AS, Rittmaster RS. Androgen metabolism in men receiving finasteride before prostatectomy. *J Urol*. 1993; 150: 1736-1739.
4. Rittmaster RS, Norman RW, Thomas LN, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the prostates of men given finasteride. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81: 814-819.
5. Marks LS, Partin AW, Gormley GJ et al. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1997; 157: 2171-2178.
6. Marks LS, Partin AW, Dorey FJ et al. Long-term effects of finasteride on prostate tissue composition. *Urology*. 1999; 53: 574-580.
7. Geller J. Effect of finasteride, a 5-alpha-reductase inhibitor on prostate tissue androgens and prostate-specific antigen. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 1552-1555.
8. Peeling WB, Abrams P, Ramsey JWA et al. Double-blind placebo controlled study to evaluate the pharmacodynamic effect of SK&F 105657 in patients with benign prostatic hypertrophy. *Proc 10th Congr Eur Assoc Urol*. 1992; 240: 148.
9. Ranjan M, Diffley P, Stephen G, Price D, Walton TJ, Newton RP. Comparative study of human steroid 5alpha-reductase isoforms in prostate and female breast skin tissues: sensitivity to inhibition by finasteride and epristeride. *Life Sci*. 2002; 71: 115-126.
10. Levy MA, Brandt M, Sheedy KM et al. Epristeride is a selective and specific uncompetitive inhibitor of human steroid 5 alpha-reductase isoform 2. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994; 48: 197-206.
11. Fukuda Y, Fukuda Y, Higashino R et al. Z-350, a novel compound with alpha 1-adrenoceptor antagonistic and steroid 5 alpha-reductase inhibitory actions: Pharmacological properties in vivo. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 290: 1013-1018.
12. Fukuda Y, Fukuda Y, Higashino R et al. Hormonal effects of Z-350, possessing steroid 5 alpha-reductase inhibitory and alpha1-adrenoceptor antagonistic actions, in the rat. *Jpn J Pharmacol*. 2001; 86: 323-328.
13. Plosker GL, Brogden RN. Serenoa repens (Permixon). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. *Drugs Aging*. 1996; 9: 379-395.
14. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1185-1191.
15. Finasteride Study Group. Finasteride (MK-906) in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 1993; 22: 291-299.
16. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: Results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). Proscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. *CMAJ*. 1996; 155: 1251-1259.
17. Andersen JT, Ekman P, Wolf H et al. Can finasteride reverse the progress of benign prostatic hyperplasia? A two-year placebo-controlled study. The Scandinavian BPH Study Group. *Urology*. 1995; 46: 631-637.
18. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338: 557-563.
19. Andersen JT, Nickel JC, Marshall VR, Schulman CC, Boyle P. Finasteride significantly reduces acute urinary retention and need for surgery in patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997; 49: 839-845.
20. Marberger MJ. Long-term effects of finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: A double-blind, placebo-controlled, multicenter study. PROWESS Study Group. *Urology*. 1998; 51: 677-686.
21. Andriole G, Guess HA, Epstein JI et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical. PLESS Study Group. Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study. *Urology*. 1998; 52: 195-201.
22. Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of treatment of benign prostatic hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology*. 1996; 48: 398-405.

23. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (Dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002; 60: 434-441.
24. Roehrborn, CG. Is there a place for combination medical therapy? *Curr Opin Urol*. 2001; 11: 17-25.
25. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *N Engl J Med*. 1996; 335: 533-539.
26. Roehrborn C. for the PREDICT Steering Committee and the PREDICT investigators. A double-blind comparison of doxazosin and finasteride in symptomatic benign prostatic hyperplasia: A multinational European trial. *Eur Urol*. 2000; 37(Suppl. 2): 118.
27. Roehrborn C. for the PREDICT Study Group. Categorical flow rate changes in men with LUTS and BPH treated with doxazosin, finasteride or combination versus placebo. *J Urol*. 2000; 163: 309.
28. Lepor H, Williford WO, Barry MJ et al. The impact of medical therapy on bother due to symptoms, quality of life and global outcome, and factors predicting response. Veterans Affairs Cooperative Studies Benign Prostatic Hyperplasia Study Group. *J Urol*. 1998; 160: 1358-1367.
29. McConnell JD. for the MTOPS Steering Committee. The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results from the MTOPS trial. *J Urol*. 2002; 167(4 Suppl.): 1042.
30. Diamond SM, Ismail M, Hubosky S, El-Gabry E. Placebo controlled trial of alpha blockers and finasteride in men with enlarged prostates and LUTS: Subjective and objective results after discontinuation of alpha blockers. *American Urological Association*. 2000.
31. Baldwin KC, Ginsberg PC, Roehrborn CG, Harkaway RC. Discontinuation of alphablockade after initial treatment with finasteride and doxazosin in men with lower urinary tract symptoms and clinical evidence of benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2001; 58: 203-209.
32. Barkin J, Guimaraes M, Jacobi G, Pushkar D, Taylor S, van Vierssen Trip OB. Alphablocker therapy can be withdrawn in the majority of men following initial combination therapy with the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride. *Eur Urol*. 2003; 44: 461-466.
33. Puchner PJ, Miller MI. The effects of finasteride on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: A preliminary report. *J Urol*. 1995; 154: 1779-1782.
34. Delakas D, Lianos E, Karyotis I, Cranidis A. Finasteride: A long-term follow-up in the treatment of recurrent hematuria associated with benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 2001; 67: 69-72.
35. Kearney MC, Bingham JB, Bergland R, Meade-DíAlisera P, Puchner PJ. Clinical predictors in the use of finasteride for control of gross hematuria due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2002; 167: 2489-2491.
36. Rosenthal B, Ginsberg PC, Harkaway RC. The relationship between prostate size and the efficacy of finasteride in the treatment of BPH related hematuria. *J Urol*. 2002; 167(4Suppl.): 1498.
37. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology*. 2001; 58: 972-976.
38. Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: A doubleblind, placebo-controlled, pilot study. *Urology*. 1999; 53: 502-505.
39. Thigpen AE, Davies DL, Milatovich A et al. Molecular genetics of steroid 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Invest*. 1992; 90: 799-809.
40. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. The PLESS Study Group. *Urology*. 1999; 53: 473-480.
41. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003, 349: 215-224.