

## Finasteride en el año 2006

### Finasteride in 2006

Dra. Perazzo, F.

El cáncer de la próstata es una de las enfermedades malignas más frecuentes. El riesgo de padecerlo a lo largo de la vida es de 16,6% en los hombres de raza caucásica y de 18,1% para los hombres afroamericanos, con un riesgo de muerte de 3,5% y 4,3%, respectivamente, siendo la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres luego del cáncer de pulmón.

A pesar de que recientemente ha comenzado a notarse un descenso en los índices de mortalidad por cáncer de la próstata en los Estados Unidos, tanto la Salud Pública como el Instituto Nacional del Cáncer han concentrado todos sus esfuerzos en la prevención del cáncer de la próstata, identificando agentes prometedores que pudieran prevenir esta patología en los pacientes que se encuentren dentro del grupo de mayor riesgo.

Durante el año 2003, la publicación de los resultados del *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), realizadas en el *N Engl J Med* 2003, 349; 215-224 por Thompson Im, Godman PJ, Tangen CM y col<sup>1</sup> sobre la influencia del finasteride en el desarrollo del cáncer de la próstata han abierto una nueva perspectiva en la prevención de este tumor.

Este estudio comenzó en el año 1993, siendo el primero a gran escala realizado como una estrategia dentro de la quimioprevención, para los pacientes que se encuentran en alto riesgo de padecer cáncer de la próstata, basándose fundamentalmente en dos consideraciones:

1. Resulta necesaria la presencia de los andrógenos para el desarrollo del cáncer de la próstata.
2. Aquellos hombres que padecen deficiencia del tipo 2 de la enzima 5-alfa-reductasa no padecen ni de hiperplasia benigna de la próstata, ni de cáncer de la próstata, debido a una disminución o falta de estímulo en el desarrollo de la próstata, siendo esta enzima un prerrequisito para el normal desarrollo prostático y de los genitales externos masculinos.<sup>2,3,4</sup>

Este estudio controlado, prospectivo, randomizado, a doble-ciego y placebo, plantea la hipótesis de que el tratamiento con finasteride induciría selectivamente a una deficiencia adquirida del tipo 2 de 5-alfa-reductasa disminuyendo los niveles de dihidrotestosterona (DHT) y secundariamente el cáncer de la próstata.

La dehidrotestosterona, metabolito irreversible de la testosterona debido al accionar de la enzima 5-alfa-reductasa, es el andrógeno primario de la próstata.

La DHT se une al receptor androgénico intracitoplasmático con una mayor afinidad que la testosterona, activando los elementos androgénicos respondedores. Existen dos isoenzimas de la 5-alfa-reductasa, la tipo 1 y la tipo 2, las cuales son productos de dos genes diferentes (SRD5A1 y SRD5A2, respectivamente).

El gen SRD5A1 que codifica para la 5-alfa-reductasa tipo 1, se expresa en la piel y en el hígado; en cambio, el gen SRD5A2 que codifica para la enzima tipo 2 se expresa en la próstata y en los demás tejidos genitales<sup>4</sup>, siendo polimorfismos genéticos de ambos genes los responsables de las variaciones étnicas en los niveles de DHT en los diferentes grupos,

realizándose en la actualidad diversos estudios para comprender su significado funcional y la influencia de estos polimorfismos sobre la quimioprevención prostática<sup>5</sup>.

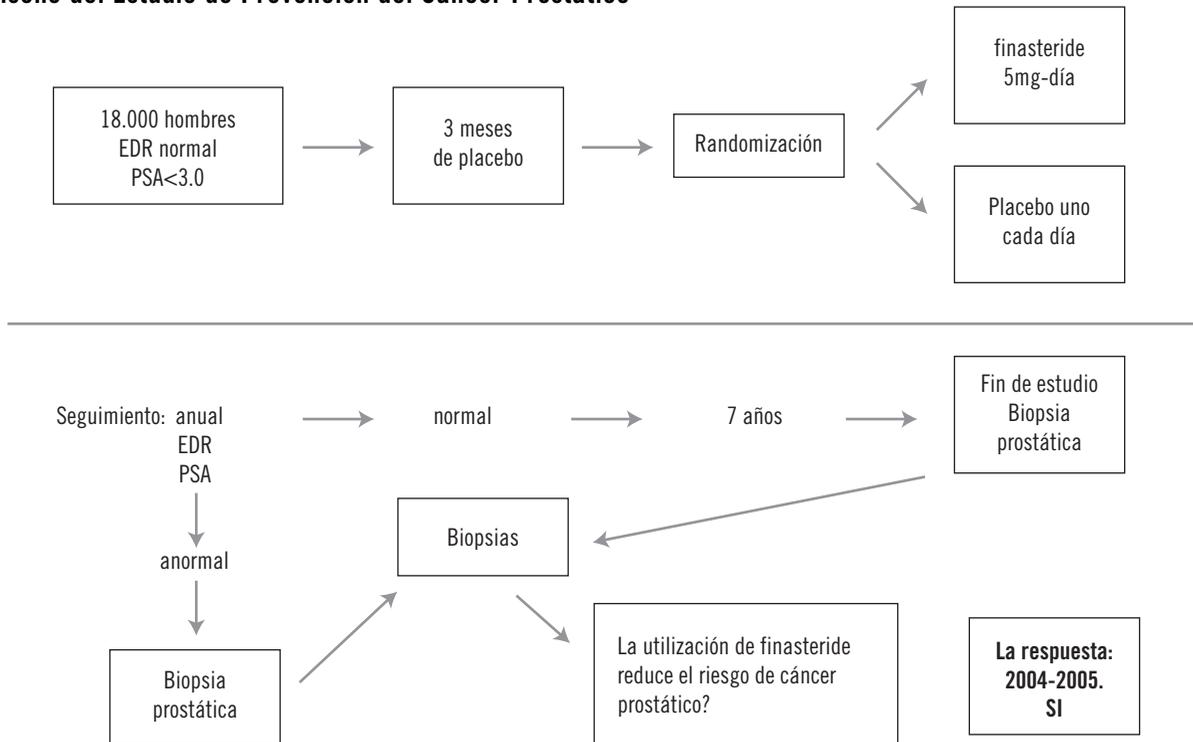
En el tejido prostático normal y en la hipertrofia benigna prostática el tipo 2 de 5-alfa-reductasa es la forma predominante, en cambio la enzima tipo 1 5-alfa-reductasa pareciera estar sobreexpresada en el cáncer de la próstata<sup>5,6,7</sup>.

El finasteride inhibe primariamente el tipo 2 de 5-alfa-reductasa, en cambio el dutasteride inhibe ambas

isoenzimas<sup>12</sup>, siendo actualmente ambas drogas autorizadas por la FDA para el tratamiento de la hipertrofia benigna de la próstata.

Sorpresivamente, este estudio fue finalizado 15 meses previos a lo planeado, dado el cumplimiento del objetivo primario con una reducción del 25% del riesgo de padecer cáncer de la próstata en aquellos pacientes que recibieron finasteride en relación con los que recibieron placebo, considerando que el agregado de datos adicionales no modificarán las conclusiones ya existentes.

## Diseño del Estudio de Prevención del Cáncer Prostático



|   | Grupo Finasteride    | Grupo Placebo        |
|---|----------------------|----------------------|
| Pacientes con cáncer de próstata                      | 803                  | 1.147                |
| Pacientes incluidos en el análisis                    | 4.368                | 4.692                |
| Diagnóstico con cáncer de la próstata                 | 18,4%                | 24,4%                |
| Tumores con score de <i>Gleason</i> mayor o igual a 7 | 37%                  | 22,2%                |
| Volumen prostático                                    | 25,5 cm <sup>3</sup> | 33,4 cm <sup>3</sup> |

**Tabla 2.** Eficacia del finasteride en la prevención del cáncer de la próstata.

| Efectos adversos                                | Finasteride (n:9423) | Placebo (n:9457) |
|---|----------------------|------------------|
| <b>Efectos adversos sexuales y endócrinos</b>   |                      |                  |
| Reducción del volumen de eyaculación            | 60,4%                | 47,3%            |
| disfunción erectil                              | 67,4%                | 61,5%            |
| pérdida de la libido                            | 65,4%                | 59,6%            |
| ginecomastia                                    | 4,5%                 | 2,8%             |
| <b>Efectos adversos genitourinarios</b>         |                      |                  |
| aumento de las emergencias urinarias-frecuencia | 12,9%                | 15,6%            |
| retención urinaria                              | 4,2%                 | 6,3%             |
| hiperplasia prostática benigna                  | 5,2%                 | 8,7%             |
| prostatitis                                     | 4,4%                 | 6,1%             |

**Tabla 3.** Efectos adversos con finasteride

|   | PSA     | No. | Cáncer (%) | Cáncer de alto grado (%) |
|---|---------|-----|------------|--------------------------|
| ≤ | 0,5     | 486 | 6,6        | 0,83                     |
|   | 0,6-1,0 | 791 | 10,1       | 1                        |
|   | 1,1-2,0 | 998 | 17         | 2,1                      |
|   | 2,1-3,0 | 482 | 23,9       | 4,6                      |
|   | 3,1-4,0 | 193 | 26,9       | 6,7                      |

**Tabla 4.** Riesgo de cáncer de la próstata de acuerdo con los niveles del PSA en el grupo placebo

| Variable   | Grupo Finasteride | Grupo Placebo | Riesgo de Reducción |
|--|-------------------|---------------|---------------------|
| Número randomizados  | 9.423             | 9.459         |                     |
| Diagnóstico de la próstata total                               | 803               | 1147          | 24,8%               |
| Diagnóstico de Ca de la próstata intraestudio                  | 435               | 571           |                     |
| Diagnóstico de Ca de la próstata por biopsia de fin de estudio | 368               | 576           |                     |
| <i>Score de Gleason</i>  |                   |               |                     |
| 2 a 6  | 477               | 831           |                     |
| 7 a 10   | 280               | 237           |                     |
| Sin Grado  | 46                | 79            |                     |

**Tabla 5.** Evaluación de las biopsias del PCPT

Los resultados más significativos del *Prostate Cancer Prevention Trial* fueron:

1. La prevalencia del cáncer de la próstata fue de 24,4% para el grupo placebo y de 18,4% para el grupo que recibía finasteride, equivalente a una reducción del 24,8% en la prevalencia para el grupo con finasteride.
2. La presencia de una mayor prevalencia de tumores de la próstata con *Score de Gleason* elevados, de 7 a 10, correspondiente a un 37%, en el brazo con finasteride versus un 22,2 % en el grupo placebo.
3. Los índices más altos de diagnóstico de tumores de la próstata con *Score de Gleason* de alto grado (7 a 10), se observaron en los dos primeros años (2,5 y 3,7 respectivamente para el primer y segundo año).
4. El riesgo de reducción asociado con finasteride fue semejante en todos los grupos de riesgo.
5. Se observaron mayores efectos adversos relaciona-

6. Los efectos adversos urinarios fueron mayores en el grupo con placebo.
7. La disminución del volumen prostático fue mayor, 25%, en el grupo con finasteride con respecto al placebo.
8. El hallazgo sorpresivo de una alta prevalencia, 6%, de cáncer de la próstata en pacientes totalmente asintomáticos sin sospecha clínica para este diagnóstico. (Tabla 5)
9. El número de muertes debidas a cáncer de la próstata fue igual en ambos grupos, cinco en cada grupo del estudio.
10. Analizando el grupo de 159 pacientes que desarrollaron cáncer de la próstata con un *Score de Gleason* elevado de 8 a 10, de alto grado dentro del grupo que recibió finasteride presentaron menor tendencia a comprometer ambos lóbulos, sumado a un menor volumen prostático, lo que en cierta forma sugiere la posibilidad de una potencial desviación en este grupo de pacientes, secundaria a la alteración de la arquitectura prostática. Estos hallazgos explicarían el hecho, que al reducir el volumen prostático por efecto del finasteride, se manifiesta fundamentalmente un grupo de tumores de alto grado.

El punto más significativo de este estudio y que genera mayor discusión es si la mayor prevalencia de tumores de alto grado es real por un diferente comportamiento biológico o simplemente resulta un artificio.

Estos hallazgos han llevado a un grupo multicéntrico dentro de los Estados Unidos, liderado por el Dr. Andriole, Dr. Bostwick, Dr. Civantos y col. en el trabajo presentado en el *Journal of Urology*, Vol. 174, 2098-2104 de diciembre del 2005, a replantear una revisión detallada de la literatura publicada hasta la actualidad sobre los efectos provocados por los inhibidores de la 5-alfa-reductasa en la historia natural, prevalencia y el grado histopatológico en el cáncer de la próstata, analizando si la modificación o alteración del medio androgénico provocado por la inhibición de la 5-alfa-reductasa promueve el crecimiento de tumores histológicamente más agresivos.

Estos autores realizan un exhaustivo análisis de los estudios preclínicos previos al PCPT realizados en pacientes con hipertrofia prostática benigna con inhibidores de la 5-alfa-reductasa, pero que se encontraban en riesgo de padecer cáncer de la próstata, debido a su edad. Tanto el Estudio *Proscar* de Seguridad y Eficacia a largo plazo (PLESS),<sup>13</sup> evaluando 3.040 pacientes tratados con placebo o finasteride a las dosis habituales

de 5 mg diarios, como así también en el Estudio de Terapia Médica de los Síntomas Prostáticos (MTOPT)<sup>14</sup> con igual cantidad de pacientes, pero combinando finasteride con doxazosin en cuatro grupos individuales o combinados versus placebo y el Estudio fase III con dutasteride multicéntrico, randomizado a doble-ciego (REDUCE)<sup>10</sup>.

El análisis detenido del estudio de los resultados del *Prostate Cancer Prevention Trial* y el efecto de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa en el grado tumoral de los cánceres de próstata detectados en este estudio permite a los autores plantearse, a través de los cambios histológicos observados, considerar el impacto posible de estas variaciones sobre el *Score de Gleason*.

Actualmente numerosos trabajos demuestran los cambios histológicos hallados tanto en ratas como en perros donde se constata atrofia e involución, inhibición del crecimiento de las células neoplásicas prostáticas y aumento de la apoptosis secundarios al tratamiento con finasteride, siendo en general, estos cambios semejantes a los ocurridos en los seres humanos, pero la atrofia en estos animales suele ser incompleta y en parches, sugiriendo una diferencia en la sensibilidad respecto de un lóbulo prostático con el otro. *Parlada* demostró que la aplicación sostenida de finasteride en las ratas muestra una disminución significativa del peso de la próstata comparativamente con los controles, correlacionándose en forma significativa con una disminución de las células estromales y epiteliales de ambos lóbulos prostáticos. A su vez, en aquellos pacientes que reciben finasteride, se observa una disminución del volumen prostático del 20 al 30%, consecuencia de un descenso de un 55% de las células epiteliales, luego de 6 meses de tratamiento con finasteride de acuerdo con lo reportado por *Marks y col*<sup>19,20</sup>, siendo progresivo con el paso del tiempo y siendo la involución epitelial semejante en toda la glándula prostática, con signos de involución y atrofia, disminución del tamaño de los núcleos y nucleolos, aumento de la apoptosis, estabilización de la proliferación celular y disminución de la densidad de los microvasos.<sup>18</sup>

En los análisis realizados sobre las transformaciones histológicas producidas por la terapia de deprivación hormonal (TDH) en el tejido prostático un grupo de consenso concluye que el grado del *Score de Gleason* luego de la TDH no tendría valor, pues sólo lleva a una interpretación errónea de los resultados. Es necesario un análisis semejante en el PCPT para realmente aclarar y dar la importancia que se merecen a las variaciones en el grado histológico de los tumores detectados durante este estudio. Sólo dos reportes evaluaron los cambios histopatológicos en el cáncer de la

próstata luego de la terapéutica con finasteride,<sup>11,12,13</sup> reconociendo la existencia de una desviación potencial en el grado histológico y destacan que el finasteride puede dificultar el reconocimiento, simulando altos grados histológicos debido a la reducción del tamaño, la apoptosis y al colapso de la glándula neoplásica, no aconsejando la realización de esta clasificación pues la evaluación de estos estudios pareciera indicar un mayor grado tumoral que el real. En contraste con esta situación *Yang* en un estudio prospectivo en 53 biopsias no encontró diferencias histológicas luego del tratamiento con finasteride<sup>13</sup>.

Dada la disparidad en las aseveraciones y el número pequeño de pacientes evaluados resulta imprescindible estudiar con mayor profundidad estos cambios.

Las conclusiones observadas en el PCPT generaron el desarrollo de un grupo multicéntrico fundado por el Instituto Nacional del Cáncer de USA para evaluar y comprender la biología del cáncer de la próstata dentro del estudio llamado P01, que examinará la genética, el metabolismo y los factores ambientales asociados al riesgo del cáncer de la próstata en general y específicamente aquellos de alto grado.

Luego de un análisis retrospectivo realizado en diversos estudios en pacientes con hipertrofia benigna de la próstata tratados con dutasteride, inhibidor de ambas isoenzimas de la 5-alfa-reductasa, se observó una disminución en la incidencia del cáncer de la próstata, razón por la cual se diseñó un nuevo estudio llamado REDUCE (*Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events*)<sup>10</sup>. Los mismos autores que analizaron la historia, desarrollo y eficacia del finasteride, planificaron este estudio multicéntrico, internacional, a doble ciego, placebo controlado con una duración de 4 años para probar la eficacia y seguridad del dutasteride a una dosis oral diaria de 0,5 mg en aquellos hombres con riesgo de desarrollar cáncer de la próstata.<sup>10</sup> Dentro de los criterios de inclusión existe la certificación histológica de una biopsia prostática negativa para cáncer de la próstata dentro de los 6 meses previos al enrolamiento. El objetivo primario del estudio es la determinación a través de una biopsia a los 2 y 4 años del tratamiento para determinar la incidencia de neoplasia.

REDUCE permitirá determinar los beneficios potenciales del dutasteride en una población de riesgo y a su vez permitirá a los patólogos establecer las características y los cambios histopatológicos de los pacientes que han sido expuestos a diferentes terapéuticas.

A pesar de que el estudio PCPT demostró que la inhibición de la 5-alfa-reductasa previene el desarrollo de algún tipo o variedad de cáncer de la próstata, la población ideal, el tiempo y la duración de esta estrategia

de quimioprevención aún debe ser aclarada, sopesando los beneficios y los efectos adversos de estos inhibidores.

De la indicación inicial del finasteride a los estudios actuales y su potencial utilidad en un futuro cercano mucho se ha escrito y probablemente aún queden interrogantes por resolver que redundarán en el beneficio del manejo de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson, I; Goodman, P; Tangen, C y col.: The influence of Finasteride on the development of Prostate Cancer, *N England J Med* July 17, Vol 349: 215-224, 2003.
2. Andriole, G y col.: Dehidrotestosterona and the prostate; the scientific rationale for 5-alfa reductasa inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia, *J Urol* 172; 1399-1403, 2004.
3. Walsh, PC y col.: Familial incomplete male pseudohermafroditism, type 2. Decreased dehidrotestosterona formation in pseudovaginal perineoescrotal Hypospadias. *N Engl J Med* 291; 944-949, 1974.
4. Imperato-Mc Ginley, J y Zhu YS: Androgens and male physiology, the Syndrome of 5-alfa-reductasa deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 198; 51-59, 2002.
5. Makridakis NM y Riedhardt JK: Molecular epidemiology of androgen-metabolic loci in prostate cancer: predisposition and progression. *J Urol (Suppl)*: S25-S28, discussion S 28-S 29, 2004.
6. Wu AH y col.: Serum androgens and sex hormone binding globulins in relation to life-style factors in older African American, white, and Asia men in USA and Canada. *Cancer Epidemiol BioMarkers Prev* 4: 735-741, 1995.
7. Hsing AW y col.: International trends and patterns of Prostate Cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* 85: 60-67, 2000.
8. Canby-Hagino y I. Thompson.: Mechanism of disease: prostate cancer a model for cancer chemoprevention in clinical practice, *Nature clinical Practice Oncology*, Vol 2 N 5, 2005.
9. Carver, B, Kattan, M, Scardino, P y Eastman, J.: Gleason grade remains an important prognostic predictor in men diagnosed with prostate cancer while on finasteride therapy. *BJU International*, 95: 509-512, 2005.
10. Bostwick DG, Brawley y col.: Chemoprevention of Prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) trial. *J Urol* 172 : 1314-1317, 2004.
11. Turttle, RM, Loop, S, Jones, R y col.: Effect of 5-alfa reductasa inhibition and dexamethasona administration on the growth characteristics and intratumour androgens levels of human prostate cancer cell line PC-3. *Prostate* 24: 229-236, 1994.
12. Civantos, F, Watson, RB, Pinto, JE, y col.: Finasteride effect on prostatic hyperplasia and prostate cancer. *J Urol Pathol* 6; 1-13, 1997.
13. Yang, XJ, Lecksell, K, Short, K y col.: Does long term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy? PLESS study group Proscar long term efficacy and safety study *Urology* 1999, 53: 696-700
14. Klein, E y Thompson. Update on Chemoprevention of prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 14: 143-149, 2004.
15. Kanwaljit, M; Hernandez, J, Basler, J y Thompson, I; What's new in the field of Prostate Cancer Chemoprevention? *Current Oncology Reports* 6: 237-242, 2004.
16. Thompson, I Tangen, C, Klein y Lippmann S JCO, Vol 23. Number 32. Nov 10 2005 Phase III Prostate Cancer Prevention Trials: Are the costs justified?
17. Scardino, P. The prevention of Prostate cancer The dilemma continues Editorial. *N England J of Medicine*, July 17: 295-297, 2003.
18. Bostwick, D, Qian, J, Civantos, F y col.: Does Finasteride alter the pathology of the prostate and cancer grading? *Clinical Prostate Cancer*, Vol 2 N 4, 228-235, 2004.
19. Marks, LS, Partin, AW, Gormley, G J, y col.: Prostate tissue composition and response to Finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 157: 2171-2178, 1997.