

¿Dutasterida y finasterida tienen efecto quimiopreventivo y quimioterápico en el cáncer de próstata?

Do dutasteride and finasteride have chemopreventive and chemotherapeutic effects in cancer of prostate?

Marcello Henrique Araujo Da Silva; Caio Lima Correa; João Henrique Reis Duque Estrada

Instituto de Pesquisa Clínica e Patológica Da Silva – IDS, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata (CPa) muestra un número creciente en todo el mundo. En los últimos años se ha discutido mucho sobre el uso de los inhibidores de la 5-alfa-reductasa (5-AR) para el tratamiento del CPa. Por lo general, los inhibidores de la 5-AR se prescriben para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Los inhibidores de la 5-AR más vendidos en el mundo son la dutasterida y la finasterida.

Objetivos: El propósito de este estudio fue verificar si el tratamiento con dutasterida o finasterida realmente funciona en el tratamiento del CPa.

Material y Métodos: Realizamos una revisión de la literatura de los últimos 13 años sobre el uso de dutasterida y finasterida en el tratamiento del CPa, y utilizamos 56 artículos científicos indexados en la base de investigación de PubMed, publicada entre 2006 y 2019.

Conclusión: Se deben desarrollar más estudios para determinar si el uso de inhibidores de la 5-AR funciona para la regresión del CPa.

Palabras clave: dutasterida, finasterida, cáncer de próstata.

ABSTRACT

Introduction: Prostate cancer (PCA) has is constantly increasing worldwide. In recent years there has been much discussion about the use of 5-alpha-reductase inhibitors (5-AR) for the treatment of PCa. Generally, inhibitors of 5-AR are prescribed for the treatment of benign prostatic hyperplasia. The most sold 5-AR inhibitors in the world are dutasteride and finasteride.

Objetives: The purpose of this study was to verify if the treatment with dutasteride or finasteride really works in the treatment of Pca.

Materials and Methods: We review the literature of the last 13 years on the use of dutasteride and finasteride in the treatment of PCa, and we used 56 scientific articles indexed in the PubMed research base, published between 2006 and 2019.

Conclusión: More studies should be developed to determine if the use of 5-AR inhibitors works for the regression of PCa. **Keywords:** Dutasteride; Finasteride; Prostate Cancer.

Keywords: Dutasteride; Finasteride; Prostate Cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CPa) es el segundo tipo de carcinoma más común que afecta a los hombres. Actualmente, se pueden adoptar diversas metodologías para diagnosticarlo. El método de diagnóstico más común es la dosificación sérica del antígeno específico de la próstata (PSA, por las siglas de prostate specific antigen). Sin embargo, este método no es específico para el cáncer de próstata.^{1,2}

El PSA es producido por las células de la próstata humana y, cuando estas células se rompen o se comprimen durante la progresión de una patología (como Hiperplasia Prostática Benigna [HPB] o CPa), se produce una extravasación de PSA que aumenta su nivel sérico. Los hombres sanos presentan, generalmente, niveles menores que 2,5 ng/ml de PSA sérico, valores entre 2,5 y 10 ng/ml tienen un 25% de probabilidad de tener Cpa, y en valores superiores a 10 ng/ml la probabilidad sube a 50%.³

Otra forma de diagnosticar es una escala histopatológica conocida como escala de Gleason. El análisis patológico del tejido prostático tiene una escala numérica que se basa en el número de progresión y niveles que varían de 1 a 10.^{4,5}

Los pacientes con el diagnóstico de Gleason 1, que es el nivel más bajo en la escala, tienen pocas posibilidades de desarrollar una CPa. Los pacientes con Gleason de 2 a 4 tienen una probabilidad de desarrollar la CPa del 25% en los siguientes 10 años.

Los diagnósticos con Gleason entre 5 y 7 tienen una probabilidad de alrededor del 50% de desarrollar metástasis, y en los pacientes con un Gleason de 8 a 10 existe alrededor del 75% de probabilidad de que ocurra una metástasis y, consecuentemente, disminuye la tasa de supervivencia del paciente.^{4,5}

La progresión de la CPa está vinculada directamente a la angiogénesis extrema en la región tumoral. Esta angiogénesis exacerbada es importante para el crecimiento, el desarrollo y la progresión de la CPa. Además, las alteraciones bioquímicas en la membrana plasmática de las células prostáticas alteran la expresión de las proteínas de adhesión célula-célula y célula-matriz. Los patrones de señalización celular aumentan y establecen nuevas

adhesiones focales que pueden aumentar el crecimiento tumoral.⁶⁻⁸

El principal agente responsable del desarrollo del CPa es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por las siglas de *vascular endothelial growth factor*). Existen varias isoformas del VEGF descritas en la literatura, como A, B, C, D y E. La isoforma más importante es la VEGF-A, que tiene cuatro subtipos derivados del *splicing* alternativo. Dos subtipos (VEGFR1 y VEGFR2) se unen a dos tipos específicos de receptor tirosina quinasa, que está involucrado en la proliferación y la permeabilidad de angioblastos (Figura 1). Se sugiere que la expresión hiperactiva de VEGF-A está involucrada con metástasis, retinopatía, artritis y aterosclerosis.⁹

La expresión del VEGF puede estimular el factor inducido por la hipoxia-1 (HIF-1), que es importante en la progresión de la CPa. El HIF-1 es un factor de transcripción sensible a la presión del oxígeno (O₂) que puede regular genes de la angiogénesis, de la proliferación y de la supervivencia celular, del metabolismo de glucosa y del metabolismo del hierro (Figura 2).¹⁰

Las proteínas resultantes pueden aumentar el suministro de O₂ o deprimir su consumo. La hipoxia es muy común en el interior de los tumores debido al crecimiento desordenado de las células tumorales y a la angiogénesis anormal.¹⁰

Actualmente, existen varias líneas de tratamientos farmacológicos para el Cpa. Una de las que viene ganando visibilidad en los últimos 13 años es la prescripción de inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa (5-AR). Sin embargo, estas drogas se prescriben típicamente para el tratamiento de la HPB.¹¹⁻¹³

La enzima 5-AR es responsable de la conversión de testosterona (TT) en dihidrotestosterona (DHT) y conversión de androstenodiona y 5-alfa-androstenodiona.¹³ Esta enzima tiene tres isoformas diferentes: la isoforma tipo I se encuentra en todo el cuerpo y, en menor concentración, en el sistema urogenital; la isoforma tipo II se encuentra en mayor concentración en el sistema reproductor, en el sistema urinario y en los folículos capilares. La isoforma tipo III se encuentra principalmente en los islotes pancreáticos.

Figura 1: El esquema demostró las cinco fueron del VEGF y actuación bajo la tirosina quinasa. Leyenda: VEGF - factor de crecimiento endotelial vascular.

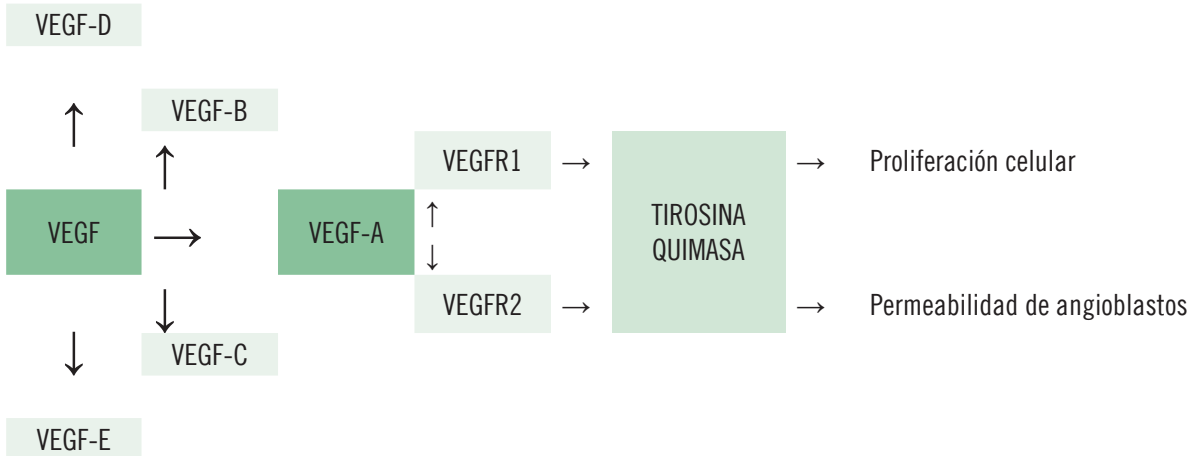
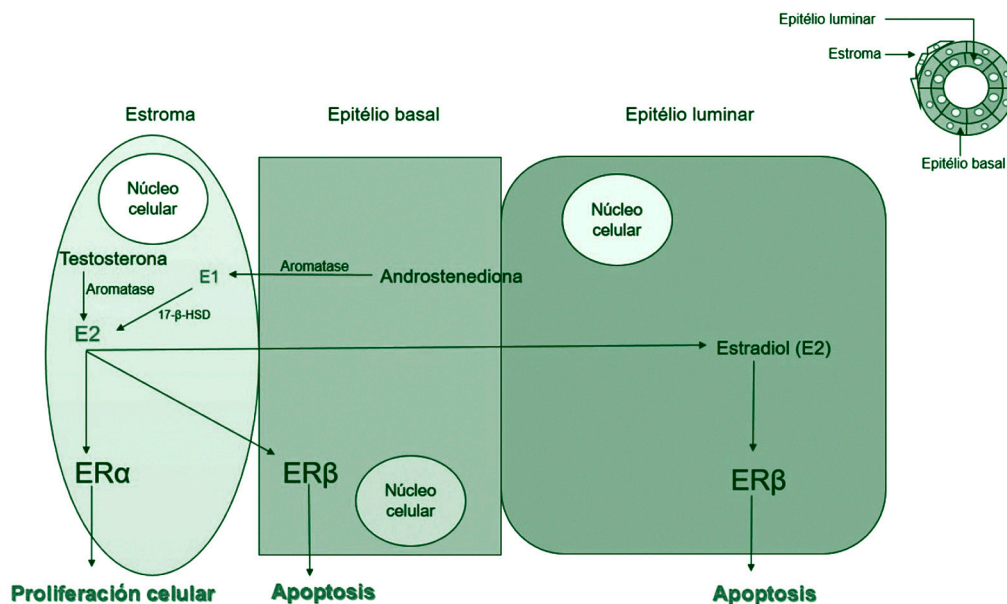


Figura 2: Esquema que demuestra la proliferación de los elementos estromáticos y la apoptosis de las células lumínicas y del epitelio luminar.

Leyenda: E1 = Estrógeno; E2 = Estradiol; ER α = Receptores de estrógeno alfa; ER β =Receptores de estrógeno beta; 17- β -HSD = 17-beta-hidroxiesteroides deshidrogenasas.



Las isoformas tipo I y tipo II son predominantes en el tejido prostático de pacientes con HPB y CPA.¹⁴

La dutasterida es un inhibidor de 5-AR, de las isoformas de tipo I y tipo II. Su biodisponibilidad oral es del 60%; la unión a proteínas plasmáticas es del 99,5%; la concentración sérica de pico de 2 a 3 horas; la vida media, de 5 semanas, y la inhibición de

las concentraciones séricas e intraprostáticas de DHT pueden llegar al 90%. La finasterida es un inhibidor de 5-AR, de la isoforma de tipo II. Su biodisponibilidad oral es del 63%; la unión a las proteínas plasmáticas es del 90%; la concentración sérica máxima, de 1-2 horas; la vida media, de 6 horas, y la inhibición sérica e intraprostática de DHT puede llegar a un 70%.¹⁵⁻¹⁸

Los estudios describen que el tratamiento con la dutasterida disminuye el VEGF y reduce la expresión de VEGF y HIF-1 en tejidos prostáticos humanos y el surgimiento de nuevos vasos en tumores.¹⁹⁻²² Además, otro estudio describe que, en ratones medicados con finasterida, se produjo una reducción del VEGF en sus riñones.²³

Los estudios en cultivos de células de CPa que fueron sometidas a acción farmacológica de la dutasterida presentaron una reducción del CPa e inhibición del VEGF-A, con reducción de la angiogénesis y estímulo de la apoptosis tisular.^{24,25} Actualmente, sabemos que la dutasterida puede afectar el metabolismo celular y alterar el citoesqueleto de las células prostáticas.²⁶

De esta forma, la dutasterida puede retardar la progresión bioquímica del CPa en pacientes con fallo bioquímico, que pasaron por tratamiento agresivo para enfermedades localizadas,²⁷ disminuyendo el riesgo de lesiones precursoras (como neoplasia prostática intraepitelial de alto grado) en el 39,2%. Sin embargo, la administración de 0,5 mg/día durante 3 años no se muestra para reducir la detección de cáncer de próstata.²⁸

La dutasterida también tiene un efecto de atenuación inflamatoria prostática y contribuye a la mejora de los síntomas urinarios característicos, además de reducir el volumen de la próstata. El tratamiento farmacológico con dutasterida reduce el nivel sérico de PSA en un 38,6%.²⁹

Muito se fala sobre a eficácia da finasterida (5mg/kg/dia) em relação ao CPa. Um estudo descobriu que houve uma diminuição no risco relativo de 24,8% na prevalência de CPa (30). A finasterida pode diminuir o risco de CPa em 25%, além de aumentar a eficácia da detecção do câncer de próstata e a sensibilidade do PSA também aumentou a sensibilidade do exame de toque retal e a precisão na gradação oncológica (31).

Una de las principales de la finasterida es disminuir el volumen y la atrofia prostática. Esto lo hace aumentando la apoptosis del área periférica y transicional de la próstata. Sin embargo, tiene poco efecto sobre el estroma. Además, ocurre una disminución del PSA en las células epiteliales y puede tener fun-

ciones apoteóticas y antiangiogénicas que mejoren el rastreo del cáncer a través del análisis del PSA y que reduzcan el riesgo de desarrollarlo incluso con estrategias de detección precoz.³²⁻³⁹

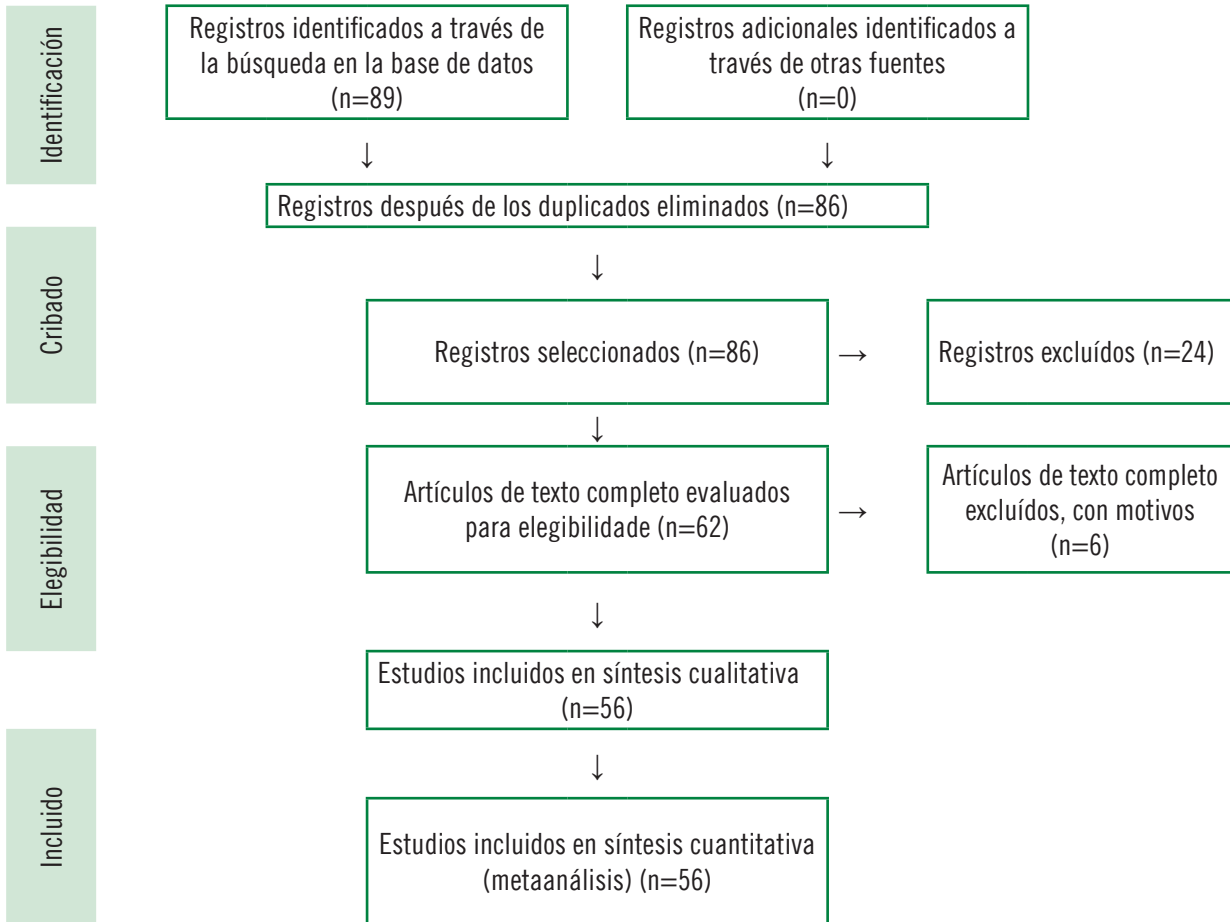
Un estudio identificó los efectos de la finasterida en cada nivel de Gleason por separado y se constató que en Gleason 5 hubo una reducción del 58% en la prevalencia de cáncer. En los pacientes con Gleason 6, se produjo una reducción del 52% y, en los pacientes con Gleason 7, una reducción del 22%.⁴ La expresión de caspasa, que es un indicador de apoptosis, fue significativamente menor en pacientes con Gleason 4, en comparación con el 3.⁴⁰

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis de la literatura utilizando la base de datos del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) MEDLINE®, con ayuda de la herramienta PubMed. Los términos MeSH (*Medical Subject Heading*) y las palabras clave utilizadas para la identificación de estudios relevantes fueron “dutasteride”, “finasteride” y “prostate cancer”. La recolección de datos se realizó en retrospectiva de 13 años a partir de 2006. Así, se consideraron algunos parámetros de medida utilizados en diferentes estudios para la unificación y comparación de los trabajos.

Para ello, se adoptaron los siguientes parámetros: IPSS (*International Prostate Symptom Score*), que consiste en 7 preguntas sobre los síntomas y una pregunta sobre la calidad de vida y clasifica a los pacientes de acuerdo con la gravedad de los síntomas en suave, moderado y severo; PV (*Prostate Volume*), que evalúa el tamaño de la próstata a través de aparato ultrasónico transuretral; Q_{max} (*Maximum Flow Rate*), que determina el flujo urinario máximo a través de una urofluxometría; e IPSS-QoL (*Quality of Life*) que consiste en preguntas subjetivas sobre la convivencia del paciente con el CPa. Utilizamos el software PRISMA Flow Diagram para la elaboración de la escala de artículos excluidos e incluidos en el estudio (Figura 3).

Figura 3: Metodología de elección para los artículos científicos.



DISCUSIÓN

La dutasterida es más eficiente que la finasterida en la reducción de los niveles de PSA y del volumen prostático. Además, la dutasterida inhibe con más especificidad a los receptores androgénicos.^{20,32,41,42} Se discute mucho sobre su veracidad y sobre los datos científicos controvertidos sobre el uso de inhibidores de la 5-AR para tratamiento y prevención en el CPa, y si cambios en los niveles de TT y DHT tendrían alguna influencia en el CPa.

Algunos estudios concluyen en que ninguno de los dos tiene una influencia real sobre el riesgo de CPa,^{43,44} mientras que un estudio en particular dice que la dutasterida es eficiente en tratamiento y prevención, y que la finasterida no es. Hay una diferencia en capacidad quimiopreventiva de la dutasterida,^{45,46} ya que el 29% de los hombres tratados con la droga tienen progresión patológica y el 33% de los

que recibieron placebo también, lo que muestra que ambos grupos tuvieron índices similares y no significativamente positivos.⁴⁷

Se cree que la finasterida solo es eficaz en casos de HPB y no en casos de cáncer de próstata.⁴⁸ Otro estudio indica que el tratamiento con finasterida facilita el diagnóstico del CPa y aumenta la sensibilidad del PSA.⁴⁹ En algunos estudios se concluyó que la finasterida no es capaz de inhibir la proliferación celular, sino de inducir el desarrollo de CPa y de aumentar la agresividad del tumor.⁵⁰ Una relación preocupante también ha sido observada en pacientes que usan finasterida y consumen alcohol, en relación con el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.⁵¹

Sin embargo, algunos estudios argumentan que la mayor tasa de cánceres avanzados en el grupo de la finasterida se debe al hecho de que, en estos, hay un predominio de la 5-AR tipo 1, ya relatada en otros

estudios, y que la finasterida es responsable de la inhibición de la isoforma del tipo 2 de tal enzima. Sin embargo, no recomienda el uso de finasterida para el tratamiento del cáncer en etapas más avanzadas en la escala Gleason.⁵²⁻⁵⁴ A pesar de ello, la enzima 5-alfa-reductasa tipo 1 y 3 tiende a ser hiporreguladora en las células tumorales y el tipo 2 es hiporregulado.

En cuanto a los valores más bajos de PSA en pacientes de edad avanzada, el mayor valor de TT y las etnias no blancas se asociaron a un mayor tiempo para progresar los niveles de PSA, aunque se observó que los afrodescendientes tienen más casos de cáncer agresivo.⁵⁵

En ratones tratados con inhibidores de la 5-AR, se concluyó que hubo una reducción en la expresión de HIF-1 α y VEGF después de dos semanas de tratamiento. Sin embargo, en humanos se concluyó que, después de cuatro semanas de tratamiento, no hubo cambios significativos más allá de la densidad microvascular.²¹ Un estudio desarrollado *in vitro* demostró que se debe tener precaución al utilizar inhibidores de la 5-AR en el CPa.⁵⁶

Recientemente se han notificado inhibidores de la 5-AR para el tratamiento de cáncer de mama y melanomas, pero no se encontró relación entre el tratamiento y las neoplasias citadas, ni la regresión de carcinomas.^{55,56}

Aunque ningún estudio ha enfatizado directamente los efectos adversos del tratamiento farmacológico

para el carcinoma de próstata, se debe enfatizar que el uso de inhibidores de la 5-AR puede conducir a problemas, como disminución de la libido, disturbios eyaculatorios, infertilidad y Disfunción Eréctil (DE).^{42,4}

CONCLUSIÓN

La dutasterida es más eficaz que la finasterida en el tratamiento de la HPB y, de acuerdo con algunos estudios, posiblemente puede ser usada en el CPa. Pero poco se sabe sobre cómo la dutasterida auxilia en la regresión efectiva del CPa. La mayoría de los estudios realizados en la literatura no confirman aún si el tratamiento con dutasterida o finasterida puede atenuar el CPa. Sin embargo, más estudios deben desarrollarse para discutir si el uso de inhibidores de la 5-AR funciona para la regresión del CPa. Por lo tanto, debemos recordar que la terapia convencional no debe descartarse.

Contribuciones del autor

MHADS, CLC y JHRDE contribuyeron al diseño de la investigación.

MHADS realizó la revisión para el español.

Expresiones de gratitud

Este estudio fue apoyado por la Coordinación para la Mejora de los Estudiantes de Posgrado (CAPES).

BIBLIOGRAFÍA

1. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo AC, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J Urol.* 2016; 42(6): 1081-90.
2. Busato WF Jr., Almeida GL. Prostate cancer screening in Brazil: should it be done or not? *Int Braz J Urol.* 2016; 42(6): 1069-80.
3. Yoon JH, Yang HJ, Kim JH, et al. The likelihood of having a serum PSA level of ≥ 2.5 ng/mL according to the degree of fatty liver disease in a screened population. *Can Urol Assoc J.* 2015; 9(11-12): 868-72.
4. Kaplan SA, Roehrborn CG, Meehan AG, et al. PCPT: Evidence that finasteride reduces risk of most frequently detected intermediate- and high-grade (Gleason score 6 and 7) cancer. *Urology.* 2009; 73(5): 935-9.
5. Handel LN, Agarwal S, Schiff SF, et al. Can effect of finasteride on prostate-specific antigen be used to decrease repeat prostate biopsy? *Urology.* 2006; 68(6): 1220-3.
6. Yao JL, Ryan CK, Francis CW, et al. Tissue factor and VEGF expression in prostate carcinoma: a tissue microarray study. *Cancer Invest.* 2009; 27(4): 430-4.
7. Fus LP, Gornicka B. Role of angiogenesis in urothelial bladder carcinoma. *Cent European J Urol.* 2016; 69(3): 258-63.
8. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(12): 871-82.
9. Matsumoto T, Mugishima H. Signal transduction via vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and their roles in atherogenesis. *J Atheroscler Thromb.* 2006; 13(3): 130-5.
10. Soni S, Padwad YS. HIF-1 in cancer therapy: two decade long story of a transcription factor. *Acta Oncol.* 2017; 56(4): 503-15.
11. Cindolo L, Fanizza C, Romero M, et al. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol.* 2013; 31(3): 665-71.
12. Yamana K, Labrie F, Luu-The V. Human type 3 5alpha-reductase is expressed in peripheral tissues at higher levels than types 1 and 2 and its activity is potentially inhibited by finasteride and dutasteride. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2010; 2(3): 293-9.
13. Da Silva M, De Souza D. Current evidence for the involvement of sex steroid receptors and sex hormones in benign prostatic hyperplasia. *Research and Reports in Urology* 2019; 11: 1-8.
14. Wu C, Kapoor A. Dutasteride for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother.* 2013; 14(10): 1399-408.
15. Canby-Hagino ED, Brand TC, Hernandez J, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer with finasteride. *Expert Opin Pharmacother.* 2006; 7(7): 899-905.
16. Maeda T, Kikuchi E, Hasegawa M, et al. A prospective longitudinal survey of erectile function status in symptomatic benign prostatic hyperplasia patients treated with dutasteride. *Aging Male.* 2016; 19(2): 111-6.
17. Gaudet M, Vigneault E, Foster W, et al. Randomized non-inferiority trial of Bicalutamide and Dutasteride versus LHRH agonists for prostate volume reduction prior to I-125 permanent implant brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2016; 118(1): 141-7.
18. Chu N, Xu H, Wang G, Wang J, et al. Pharmacokinetic interaction of finasteride with tamsulosin hydrochloride: an open-label, randomized, 3-period crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther.* 2015; 37(2): 462-72.
19. von Wahlde MK, Hulsewig C, Ruckert C, et al. The anti-androgen drug dutasteride renders triple negative breast cancer cells more sensitive to chemotherapy via inhibition of HIF-1alpha-/VEGF-signaling. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(2): 160-4.
20. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol.* 2010; 51(10): 704-8.

21. Ku JH, Shin JK, Cho MC, et al. Effect of dutasteride on the expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor and microvessel density in rat and human prostate tissue. *Scand J Urol Nephrol*. 2009; 43(6): 445-53.
22. Zaitso M, Tonooka A, Mikami K, et al. A dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride caused reductions in vascular density and area in benign prostatic hyperplasia. *ISRN Urol*. 2013; 2013: 863489.
23. Tian HL, Zhao CX, Wu HY, et al. Finasteride reduces microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in renal tissue of diabetic rats. *Am J Med Sci*. 2015; 349(6): 516-20.
24. Roehrborn CG, Andriole GL, Wilson TH, et al. Effect of dutasteride on prostate biopsy rates and the diagnosis of prostate cancer in men with lower urinary tract symptoms and enlarged prostates in the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *Eur Urol*. 2011; 59(2): 244-9.
25. Festuccia C, Gravina GL, Muzi P, et al. Effects of dutasteride on prostate carcinoma primary cultures: a comparative study with finasteride and MK386. *J Urol*. 2008; 180(1): 367-72.
26. Schmidt LJ, Ballman KV, Tindall DJ. Inhibition of fatty acid synthase activity in prostate cancer cells by dutasteride. *Prostate*. 2007; 67(10): 1111-20.
27. Schroder F, Bangma C, Angulo JC, et al. Dutasteride treatment over 2 years delays prostate-specific antigen progression in patients with biochemical failure after radical therapy for prostate cancer: results from the randomised, placebo-controlled Avodart After Radical Therapy for Prostate Cancer Study (ARTS). *Eur Urol*. 2013; 63(5): 779-87.
28. Milonas D, Auskalnis S, Skulcius G, et al. Dutasteride for the prevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a phase III randomized open-label 3-year trial. *World J Urol*. 2017; 35(5): 721-8.
29. Tsujimura A, Fukuhara S, Soda T, et al. Histologic evaluation of human benign prostatic hyperplasia treated by dutasteride: a study by xenograft model with improved severe combined immunodeficient mice. *Urology*. 2015; 85(1): 274 e1-8.
30. Goetzl MA, Holzbeierlein JM. Finasteride as a chemopreventive agent in prostate cancer: impact of the PCPT on urologic practice. *Nat Clin Pract Urol*. 2006; 3(8): 422-9.
31. Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, et al. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008; 1(3): 174-81.
32. Chhipa RR, Halim D, Cheng J, et al. The direct inhibitory effect of dutasteride or finasteride on androgen receptor activity is cell line specific. *Prostate*. 2013; 73(14): 1483-94.
33. Moroz A, Delella FK, Almeida R, et al. Finasteride inhibits human prostate cancer cell invasion through MMP2 and MMP9 downregulation. *PLoS One*. 2013; 8(12): e84757.
34. Vidigal DJ, Silva AL, Vidigal FE. The impact in the agnors expression and apoptosis in the prostate of hamster-mesocricetus auratus (HMA) submitted to finasteride application. *Rev Col Bras Cir*. 2011; 38(5): 334-7.
35. Justulin LA, Jr., Acquaro C, Carvalho RF, et al. Combined effect of the finasteride and doxazosin on rat ventral prostate morphology and physiology. *Int J Androl*. 2010; 33(3): 489-99.
36. De Nunzio C, Miano R, Trucchi A, et al. Finasteride for prostatic disease: an updated and comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008; 4(12): 1561-8.
37. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2007; 178(1): 107-9; discussion 110.
38. Sutton MT, Yingling M, Vyas A, et al. Finasteride targets prostate vascularity by inducing apoptosis and inhibiting cell adhesion of benign and malignant prostate cells. *Prostate*. 2006; 66(11): 1194-202.

39. Cayatte C, Pons C, Guignon JM, et al. Protein profiling of rat ventral prostate following chronic finasteride administration: identification and localization of a novel putative androgen-regulated protein. *Mol Cell Proteomics*. 2006; 5(11): 2031-43.
40. Kim J, Davis JW, Klein EA, et al. Tissue Effects in a Randomized Controlled Trial of Short-term Finasteride in Early Prostate Cancer. *EBioMedicine*. 2016; 7: 85-93.
41. Kaplan SA, Chung DE, Lee RK, et al. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride. *Int J Clin Pract*. 2012; 66(11): 1052-5.
42. Da Silva MHA, Costa WS, Sampaio FJB, De Souza DB. The corpus cavernosum after treatment with dutasteride or finasteride: A histomorphometric study in a benign prostatic hyperplasia rodent model. *Asian J Androl*. 2018 Sep-Oct; 20(5): 505-510.
43. Muller RL, Gerber L, Moreira DM, et al. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer risk in the placebo arm of the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events trial. *Eur Urol*. 2012; 62(5): 757-64.
44. Roth MY, Dudley RE, Hull L, et al. Steady-state pharmacokinetics of oral testosterone undecanoate with concomitant inhibition of 5alpha-reductase by finasteride. *Int J Androl*. 2011; 34(6 Pt 1): 541-7.
45. Xu Y, Dalrymple SL, Becker RE, et al. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. *Clin Cancer Res*. 2006; 12(13): 4072-9.
46. Fenner A. Prostate cancer: Dutasteride improves accuracy of diagnosis but may not prevent cancer development. *Nat Rev Urol*. 2011; 8(1): 2.
47. Payton S. Prostate cancer: Dutasteride—a welcome addition to active surveillance? *Nat Rev Urol*. 2012; 9(3): 119.
48. Bass R, Perry B, Langenstroer P, et al. Effects of short-term finasteride on apoptotic factors and androgen receptors in prostate cancer cells. *J Urol*. 2009; 181(2): 615-9; discussion 619-20.
49. Shepherd BE, Redman MW, Ankerst DP. Does Finasteride Affect the Severity of Prostate Cancer? A Causal Sensitivity Analysis. *J Am Stat Assoc*. 2008; 103(484): 1392-404.
50. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(18): 1375-83.
51. Fowke JH, Howard L, Andriole GL, et al. Alcohol intake increases high-grade prostate cancer risk among men taking dutasteride in the REDUCE trial. *Eur Urol*. 2014; 66(6): 1133-8.
52. Tarle M, Spajic B, Kraljic I, et al. Continuous finasteride therapy for benign prostate hypertrophy upgrades both neuroendocrine differentiation and aggressive prostate cancer. *Anticancer Res*. 2009; 29(5): 1797-801.
53. Lebday S, Bigot P, Azzouzi AR. High-grade prostate cancer and finasteride. *BJU Int*. 2010; 105(4): 456-9.
54. Bankhead C. New finasteride trial results aim to curb controversy. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(16): 1104-5.
55. Chu FM, Sartor O, Gomella L, et al. A randomised, double-blind study comparing the addition of bicalutamide with or without dutasteride to GnRH analogue therapy in men with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2015; 51(12): 1555-69.
56. Hamid AR, Verhaegh GW, Smit FP, et al. Dutasteride and enzalutamide synergistically suppress prostate tumor cell proliferation. *J Urol*. 2015; 193(3): 1023-9.