

# 5α Redüktaz inhibitörlerinin prostat histopatolojisinde yaptığı değişiklikler

Dr. Bahar Müezzinoğlu

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmit

## ÖZET

Dihidrotestosteron normal prostat gelişiminde ve benign prostat hiperplazisinde en önemli rolü oynayan androjendir. Prostat dokusunda büyüme paternini korumak için androjen düzeyinin belli bir düzeyde olması gereklidir. Androjen yoksunluğunda prostat bezinde belirgin involusyon izlenir. Beş alfa redüktaz inhibitörü testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü sağlayan enzimin aktivitesini ortadan kaldırarak etki eder. Tüm antiandrojen hormonal tedavi yöntemleri prostat epitelinde apoptozisi artırıcı ve hücre proliferasyonunu inhibe edici özelliğe sahiptir. Bu derlemede 5 alfa redüktaz inhibitörü tedavisi sonucunda prostat dokusunda izlenen histopatolojik ve morfolojik değişiklikler gözden geçirilmektedir.

## ABSTRACT

Dihidrotestosterone is the primary androgen involved in both normal and abnormal prostate development and prostatic transitional zone hyperplasia found in benign prostatic hyperplasia. A critical level of androgen is required to maintain the prostatic growth pattern and androgenic deprivation results in a significant involution of the prostate gland. The mode of actions of 5 alpha reductase inhibitor is to inhibit the conversion of testosterone to dihydrotestosterone by blocking action of 5 alpha reductase enzyme. All modes of hormonal treatment induce programmed apoptosis in prostatic epithelium and inhibition of cell growth. This review describes the histopathologic and morphometric features of the benign and neoplastic prostate following 5 alpha reductase inhibitor therapy.

**N**ormal prostat dokusunda organın homeostazi hücre proliferasyon hızı ile apoptozis arasındaki denge sayesinde korunur. Bu dengeyi sağlayan faktör de androjen sinyal yolağıdır. Prostatın normal büyümesi ve hiperplazisi androjenler, androjen reseptörüne bağlanan dihidrotestosteron ve büyüme hormonları aracılığı ile gerçekleşir. Prostatın büyüme paterni için androjen düzeyi kritiktir ve androjen yoksunluğunda glandüler epitelde belirgin involusyon izlenir. Testosteronun aktif metaboliti olan dihidrotestosterona dönüşümü 5α redüktaz enzimi sayesinde gerçekleşir. Bu enzimin 2 tip izoenzimi vardır: tip1 ve tip 2. Thomas ve ark.(1) her iki izoenzimin benign prostat dokusunda aktif olduğunu, prostatik intraepitelyal neoplazi ve prostat kanserinde ise tip 1 ekspresyonunun arttığını, tip 2 ekspresyonunun ise azaldığını belirtmişlerdir.

Günümüzde benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde kullanılan iki 5α redüktaz inhibitörü (ARI) bulunmaktadır: selektif tip 2 izoenzim inhibitörü olan finasterid ve dual inhibitör olan dutasterid.

Bu derlemede 5 ARI'nin prostat dokusunda oluşturduğu histopatolojik ve morfolojik değişiklikler gözden geçirilecektir.

5 ARI'nin prostat dokusu üzerindeki histopatolojik etkisine dair çalışmalar öncelikle in vitro ve hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur. Weisser (2) in vitro çalışmasında finasteridin 5α redüktaz inhibitör etkisinin doza bağımlı olarak prostat epitel hücresinde stromal hücrelerden daha yüksek olduğunu göstermiştir. Buna dayanarak finasteridin BPH tedavisinde görülen organ hacmindeki azaltıcı etkisini epitel regresyonu ile gerçekleştirdiğini öne sürmüştür. Prahallada ve arkadaşları (3) uzun süreli (1-2 yıl) yüksek doz finasterid verilen ratlarda prostat ağırlığında belirgin azalma olduğunu ve mikroskopik

olarak prostat dokusunda atrofinin izlendiğini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada morfometrik olarak, gland ve stroma hacminde belirgin azalma olduğu ve gland başına düşen epitel ve stroma hücresinin de düşük sayıda olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bir diğer önemli sonucu da 5α redüktaz inhibisyonu sonucu görülen intraprostatik testosteron yüksekliğinin direkt veya indirekt etkisine ait bir kanıt bulunamamasıdır. Rittmaster ve ark. (4) rat ventral prostat dokusunda yaptıkları çalışmada kastrasyon ve 5 ARI'nin prostat üzerindeki atrofi ve apoptozis etkisini değerlendirmişlerdir. Her iki grupta da prostat ağırlığında belirgin azalma olduğunu, apoptozisin arttığını göstermişlerdir. Morfometrik olarak ortalama duktus kitlesinin ve ortalama epitel kitlesinin azalarak prostat dokusundaki involusyonu ortaya koymuşlardır. Kastrasyonun tüm bu parametreler üzerindeki etkisi 5 ARI'den yüksektir. Ancak her ikisi de kontrol grubuna göre anlamlı fark taşımaktadır. Lobaccaro ve ark. (5) normal ve hiperplazik prostat hücre kültüründe yaptıkları çalışmada BPH tedavisinde kullanılan finasteridin prostat hacminde yarattığı azalmayı hücre proliferasyonunun inhibisyonu ile gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur.

İnsan prostat dokusunda yapılan ilk kapsamlı morfolojik çalışma Montironi tarafından gerçekleştirilmiştir (6). Bu çalışmada altı ay süreli finasterid tedavisi sonrası prostat dokusunda stroma:lümen, stroma:epitel oranında artış izlenmiştir. Genel olarak epitel ve luminal azalma olmasına rağmen duktus ve asinusların boyutları değişkenlik göstermektedir. Genişlemiş ancak epitelde papiller uzantıların bulunmadığı büyük bez yapıları ile atrofik bez yapıları beraber izlenmektedir. Bez epitelinde sekretuar hücrelerde belirgin olmayan nükleol, nükleer büzüşme ile birlikte olan kromatin yoğunlaşması görülmüştür. Epitelde ve lümeninde apoptotik cisimler saptanmış,

*“...Corradi 10 günlük finasterid tedavisi sonrası prostat kompleksinin hacminde %18 lik azalma olduğunu, stromada artış ve hücresellikte azalma ile kollagen lif birikiminde belirgin artış olduğunu göstermiştir (9). Aynı çalışmada düz kas hücrelerinde de atrofi veya dediferansiyasyon görüldüğü elektron mikroskobu ile saptanmıştır.”*

mitotik aktivite izlenmemiştir. Periüretal alanda fokal skuamöz ve değişici epitel metaplazisi görülmüştür. On iki ay süreli finasterid tedavisi sonrasında ise atrofik yapıda duktus ve asinusdan oluşan lobuler yapıların azaldığı, skuamöz ve değişici epitel metaplazisinin yaygınlaştığı saptanmıştır. Periüretal bölgede ise tedavi almış ve almamış grupta benzer yapıda primitif mezankimden oluşan stromal nodüller izlenmiştir. Bu çalışmada ortaya konan finasterid tedavisinin transizyon zon lobullerinde değişime neden olduğu, bunun yanında periüretal zon üzerinde belirgin morfolojik etkisi bulunmadığıdır. Aynı dönemde yapılan bir klinik meta analizde Boyle (7) finasteridin büyük prostat dokusuna sahip olan hastalarda en fazla etkili olduğunu, küçük prostatlı hastaların finasterid tedavisi için uygun aday olmayabileceğini belirtmiştir. Marks ve ark. (8) semptomatik BPH hastalarında yaptıkları çalışmada 5 ARİ tedavisinde transizyon zon (TZ) gland epitelinde belirgin azalma görürken lümen ve stromada belirgin etki izlenmemişlerdir. Ayrıca tedavi öncesi epitel içeriği ile ilaca bağlı prostat hacim azalması arasında da lineer bir ilişki saptamışlardır. Finasterid tedavisinin prostat epitelinde major bir supresyon yaptığını ve bunun da en belirgin olarak TZ’ de izlendiğini belirtmişlerdir. Prostat gland yapısında izlenen değişiklikler yanında, 5 ARİ’nin prostat stroması üzerindeki etkisini göstermek amacıyla farelerde yaptıkları bir çalışmada Corradi 10 günlük finasterid tedavisi sonrası prostat kompleksinin hacminde %18 lik azalma olduğunu, stromada artış ve hücresellikte azalma ile kollagen lif birikiminde belirgin artış olduğunu

göstermiştir (9). Aynı çalışmada düz kas hücrelerinde de atrofi veya dediferansiyasyon görüldüğü elektron mikroskobu ile saptanmıştır.

Finasteridin prostat dokusu üzerindeki uzun dönemli etkisini incelemek amacıyla Marks ve grubunun (10) yaptığı çalışmada 6-24 ay finasterid kullanan semptomatik 19 BPH’ lı hastada başlangıç, orta dönem ve uzun dönem (24-30 ay) incelemeler yapılmıştır. Hastaların semptom skorları, dihidrotestosteron ve PSA düzeyi ile prostat hacminde azalmanın 6. ayda stabilize olup uzun dönemde daha fazla düşmediği görülmüştür. Prostat epitelindeki azalma ise progresif olarak uzun dönemde de sürmüştür. Epiteldeki değişiklik periferel zon (PZ) ve TZ arasında fark göstermemektedir. TZ tüm dönemlerde prostat dokusu içinde aynı oranda yer almaktadır (%53-58). Uzun dönem finasterid tedavisinde epiteldeki involüsyon klinik bulgular stabilize olduktan sonra da ilerlemesini sürdürmektedir. Morfometrik ve volümetrik olarak epiteldeki değişiklikler PZ ve TZ’ de benzerdir. Finasteridin uzun süreli kalıcı etkisi prostat epitelindeki progresif involüsyon sayesinde gerçekleşmektedir.

Finasteridin uzun dönemdeki klinik etkisini gösteren en kapsamlı klinik çalışma olan PLESS (Proscar Long-term Efficacy and Safety Study) çalışması sırasında alınan prostat biyopsileri uzun süreli finasterid kullanımının benign prostat dokusunda veya prostat kanserindeki histopatolojik etkisi açısından değerlendirilmiştir (11). Elli üç prostat kanseri içeren ve 50 benign prostat dokusu içeren biyopsi değerlendirilmiştir. Benign ve malign biyopsilerde Finasterid ve plasebo grupları arasında histolojik olarak belirgin değişiklik saptanmamıştır.

5 ARİ’nin apoptotik etkisini araştırmak amacıyla Huynh’ un (12) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada finasteridin Akt-1, MAP Kinaz, Bcl-xL, Bcl-xs, Bcl-2 ve bad proteinler üzerindeki etkisinin ilacın anti proliferatif ve apoptotik özelliğinden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Başka bir çalışmada da (13) BPH’ lı köpeklerde ejakülattaki prostat sıvısında apoptotik hücrelerde 5 ARİ verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu gösterilmiştir.

5 ARİ kullanan BPH hastalarında hematüri sıklığı ve şiddetinde de azalma olduğu bildirilmiştir. Buna yönelik olarak Perimenis ve arkadaşları (14) finasterid ve cyproterone aasetatin BPH ile ilişkili hematüri üzerindeki etkisini araştırmak için gerçekleştirdikleri randomize kontrollü çalışmada her iki antiandrojen ajanın BPH hastalarında 9-12 aylık izlemde hematüri episodlarını azaltıcı etkisini ortaya koymuştur. Bu çalışmada 3-6 aylık izlemde

*“...prostatik subüretal alanda VEGF ekspresyonunda ve mikrodamar dansitesinde belirgin azalma olduğu ortaya konulmuştur (16-18). Araştırmacılar 5 ARİ’nin BPH ile ilişkili hematüri üzerindeki etkisini bu şekilde açıklamaya çalışmışlardır.”*

hematüri açısından belirgin fark saptanmamıştır. Finasteridin hematüri üzerindeki etki mekanizmasını ortaya koymak için yapılan diğer çalışmalarda VEGF ve mikrodamar dansitesine yönelik morfolojik olarak rat prostat dokusunda (15) ve insan hiperplastik prostat dokusunda finasteride bağlı belirgin değişiklik görülmemiştir (16,17). Ancak prostatik subüretal alanda VEGF ekspresyonunda ve mikrodamar dansitesinde belirgin azalma olduğu ortaya konulmuştur (16-18). Araştırmacılar 5 ARİ’nin BPH ile ilişkili hematüri üzerindeki etkisini bu şekilde açıklamaya çalışmışlardır. Haggstorm ve ark. (19) ise prostat dokusunda VEGF ekspresyonunun azaldığını ancak vasküler dansite ve serum VEGF düzeyinde bir değişiklik olmadığını göstermiştir. Prostat dokusunda finasteride bağlı vaskülarite, apoptozis ve hücre adezyonundaki değişiklikleri ortaya koymak amacıyla Sutton ve ark.(20) in vivo ve in vitro ortamda çalışma yapmışlardır. Finasterid tedavisi alan hastalarda saptadıkları apoptozisdeki artış ve mikrodamar dansitesindeki azalmanın in vitro olarak benign ve malign prostat hücre kültüründe gösterdikleri epitel hücre adezyonu inhibisyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bu antianjiyojenik özelliği finasteridin prostat kanserinde görülen neovaskülarizasyon üzerinde etkin olabileceği olasılığını ortaya koymaktadır. Finasteridin prostat kanseri üzerindeki etkisini araştıran en büyük çalışma 2003 yılında Thompson ve ark. (21) tarafından yayınlanmış PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial) çalışmasıdır. Bu çalışmada 7 yıl süre ile finasterid veya plasebo almış 18882 erkek incelenmiştir. PSA yüksekliği veya rektal muayene bulguları ile şüpheli bulunanlarda biyopsi yapılmıştır. Amaç prostat kanseri prevalansını saptamaktır. Finasterid grubunda %18.3, plasebo grubunda %24.4 olarak saptanan prostat kanserinde 7 yılda %24.8 risk azalması görülmektedir. Ancak Gleason skor 7 ve üstü

kanserlerin finasterid grubunda plaseboya göre belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu endişe verici sonuçlar üzerine, Lucia ve arkadaşları (22) PCPT deki biyopsi ve prostatektomilerin detaylı patolojik incelemesini gerçekleştirmişlerdir. Yüksek dereceli kanser içeren biyopsileri uropatoloji konusunda deneyimli patologlar hormonal artefakt varlığı açısından değerlendirmişlerdir. Prostatektomileri de finasterid grubundaki yüksek dereceli tümörlerin patolojik evresi ve cerrahi sınır ilişkisi açısından daha yaygın tümöre sahip olabilecekleri yönünden değerlendirmişlerdir.

Bu çalışmanın sonucunda finasterid tedavisi alan hastalarda biyopside saptanan yüksek dereceli kanser sıklığının prostatektomi materyallerinin incelenmesinde ortadan kalktığı saptanmıştır. Patolojik evre ve cerrahi sınır açısından gruplar arasında fark görülmemiştir. Ayrıca hormonal dejeneratif

değişiklikler açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Bulgular göstermektedir ki finasteridin bazı hastalarda yüksek dereceli kansere neden olabileceği olasılığı bulunmakla beraber prostatektomilerin incelenmesi sonucunda finasterid grubunda artmış olduğu belirtilen yüksek dereceli kanserler ilk çalışmada belirtildiğinden daha düşüktür. Finasterid ile ilişkili tümörlerin artışında organın ilacın etkisine bağlı hacimce küçülmesi ve düşük dereceli tümörlerin selektif inhibisyonunun rol oynayabileceği düşünülmüştür.

Dutasterid ile yapılan (23) oldukça yeni bir çalışmada da 4 yıllık süre içinde biyopsi ile saptanan prostat kanseri insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu azalma özellikle Gleason skor 5 ve 6 tümörlerde dikkati çekmiştir. Yüksek dereceli kanserlerde ise finasterid çalışmasında görülen artış izlenmemiştir.

Sonuç olarak, BPH'nin ilerlemesini engellemek ve semptomlarını azaltmak için kullanılan 5 ARİ prostat hacmini azaltıp, akut üreter retansiyon riskini düşürmekte, alt üreter sistem semptomlarını azaltarak üreter akım hızını artırmaktadır. Bu etkileri plazma ve intraprostatik dihidrotestoren düzeyini azaltarak gerçekleştirmektedir. Bunun sonucunda gland boyutunda azalma, epitel hücrelerinin sentez ve proliferatif özelliklerinde yavaşlama görülmektedir. Aynı zamanda epitel hücrelerinde apoptozis artışı, artmış stroma epitel oranı ve stromada kollagen lif birikimi görülmektedir. Anti anjiyojenik etkisi de mikrodamarlanmada azalma ve VEGF artışı ile karakterizedir. Prostat kanseri ile ilişkili olarak 5 ARİ'nin prostat kanserini önleyici etkisi bu aktarılan etkileri yanısıra kanser patogenezinde sinyal ileti yollarının androjen reseptörü ile ilişkisini çözecek çalışmalarla günışığına çıkacaktır.

## Kaynaklar

- Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):244-52.
- Weisser H, Tunn S, Debus M, Krieg M. 5 alpha-reductase inhibition by finasteride (Proscar) in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia. *Steroids*. 1994 Nov;59(11):616-20.
- Prahalada SR, Keenan KP, Hertzog PR, Gordon LR, Peter CP, Soper KA, van Zwieten MJ, Bokelman DL. Qualitative and quantitative evaluation of prostatic histomorphology in rats following chronic treatment with finasteride, a 5-alpha reductase inhibitor. *Urology*. 1994 May;43(5):680-5.
- Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS, Thomas LN, Whitefield S, Norman RW, Lazier CB, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology*. 1995 Feb;136(2):741-8.
- Lobaccaro JM, Boudon C, Lechevallier E, Mottet N, Rebillard X, Lumbroso S, Gibelin B, Sultan C. Effect of finasteride (Proscar) on the proliferation of cultured epithelial and stromal cells from normal and hyperplastic human prostates. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 1996 Jun;42(4):511-8.
- Montironi R, Vall M, Fabris G. Treatment of benign prostate hyperplasia with 5a reductase inhibitor: morphological changes in patients who fail to respond. *J Clin Pathol* 1996;49:324-28
- Boyle P, Gould AL, Roehrborn CG. Prostate volume predicts outcome of benign prostate hyperplasia with finasteride: meta-analysis of randomized clinical trials. *Urology* 1996;48(3):398-405
- Marks LS, Partin AW, Gormley GJ, Dorey FJ, Shery ED, Garris JB, Subong EN, Stoner E, deKernion JB. Prostate tissue composition and response to finasteride in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1997;157(6):2171-8
- Corradi LS, Goes RM, Carvalho HF, Taboga SR. Inhibition of 5-alpha-reductase activity induces stromal remodeling and smooth muscle dedifferentiation in adult gerbil ventral prostate. *Differentiation* 2004 ;72(5):198-208
- Marks LS, Partin AW, Dorey FJ, Gormley GJ, Epstein JI, Garris JB, Macairan ML, Shery ED, Santos PB, Stoner E, deKernion JB. Long term effect of finasteride on prostate tissue composition. *Urology* 1999;53(3):574-80
- Yang XJ, Lecksell K, Short K, Gottesman J, Peterson L, Bannow J, Schellhammer PF, Fitch WP, Hodge GB, Parra R, Rouse S, Waldstreicher J, Epstein JI. 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 Apr;53(4):696-700.
- Huynh H. Induction of apoptosis in rat ventral prostate by finasteride is associated with alteration in MAP kinase pathways and Bcl-2 related family of proteins. *Int J Oncol* 2002; 20(6):1297-303
- Sirinarumit K, Sirinarumit T, Johnston SD, Sarkar DK, Kusritz MV. Finasteride-induced prostatic involution by apoptosis in dogs with benign prostatic hypertrophy. *Am J Vet Res* 2002 ;63(4):495-8
- Perimenis P, Gyftopoulos K, Markou S, Barbali G. Effects of finasteride and cyproterone acetate on hematuria associated with benign prostatic hyperplasia: a prospective, randomized, controlled study. *Urology* 2002; 59(3):373-7
- Canda AE, Mungan MU, Yilmaz O, Yorukoglu K, Tuzel E, Kirkali Z. Effects of finasteride on the vascular surface density, number of microvessels and vascular endothelial growth factor expression of the rat prostate. *Int Urol Nephrol* 2006; 38:275-80
- Pareek G, Shevchuk M, Armenekas NA, Vasjovic L, Hochberg DA, Basillote JB, Fracchia JA. The effect of finasteride on the expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density: a possible mechanism for decreased prostatic bleeding in treated patients. *J Urol* 2003;169(1):20-3
- Hochberg DA, Basillote JB, Armenekas NA. Decreased subepithelial prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostate hyperplasia: *J Urol* 2002;167(4):1731-33
- Memis A, Ozden C, Ozdal OL, Guzel O, Han O, Seckin S. Effect of finasteride treatment on suburethral prostatic microvessel density in patients with hematuria related to benign prostate hyperplasia. *Urol Int* 2008;80(2):177-80
- Haggstorm S, Lissbrant IF, Bergh A. Testosterone induces vascular endothelial growth factor synthesis in the ventral prostate in castrated rats. *J Urol* 1999;161:1620-5
- Sutton MT, Yingling M, Vyas A, Atiemo H, Borkowski A, Jacobs SC, Kyprianou N. Prostate 2006; 66(11) :1194-202
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215-24
- Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, La Rosa FG, Kattan MW, Crawford ED, Ford LG, Coltman CA Jr, Thompson IM. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Sep 19;99(18):1375-83.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 1;362(13):1192-202.