

# Prostat kanserinin hormonal tedavisinde ve önlemede 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerinin rolü

## The role of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on prevention and hormonal treatment of prostate cancer

Dr. Bülent Öztürk, Dr. Tufan Çiçek

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Konya

### ÖZET

**Amaç:** Testosteron serum andojenlerin büyük kısmını oluşturmaya rağmen, dihidrotestosteron temel prostatik androjendir. Testosteron 5 $\alpha$ -redüktaz enzimiyle dihidrotestosterona çevrilir. Dihidrotestosteron benign prostat büyümesi ve prostat kanserini içeren birkaç insan hastalığında önemli rol oynar. Bu makalede prostat kanseri tedavisinde ve önlemede 5 $\alpha$ -redüktazların kullanımını değerlendirecektir.

**Bulgular:** Prostat kanserinin günümüzde tedavisi ya medikal veya cerrahi kastrasyon yoluyla androjen seviyelerini azaltmak ya da direkt androjen reseptörlerini hedefleyen pür antiandrojenler kullanmak şeklinde uygulanmaktadır. Bu tedaviler tümör yükünü ve androjen reseptör aktivitesini azaltmasına rağmen, kanser 18-30 ay içerisinde kaçınılmaz olarak tekrar aktif hale gelir. Prostat kanseri tedavisini etkin kılabilmek için androjen-androjen reseptörü yolağının değişik seviyelerini hedefleyen yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Bu yaklaşımlardan birisi 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerin kullanımınıdır. 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörlerin kullanımını araştıran iki büyük çalışma vardır. Finasterid ve dutasterid kullanılarak yapılan bu çalışmalarda prostat kanseri insidansının azaldığı ancak plasebo grubuna göre daha agresif tümörlerin tespit edildiği bildirilmiştir. **Sonuç:** Finasterid ve dutasterid ile yapılan klinik çalışmalar cesaret vericidir. Ancak olası yan etkilerini anlamamızı sağlayacak, prostatta androjenlerin rolünü ve sistemik etkilerini ortaya kayabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** prostat kanseri, testosteron, 5 $\alpha$ -redüktaz, tedavi, önleme

İletişim (✉): bulentoz@yahoo.com

### ABSTRACT

**Aim:** Although testosterone generates the main part of serum androgens, the main prostatic androgen is dihydrotestosterone. Dihydrotestosterone is produced from testosterone by 5 $\alpha$ -reductase. Dihydrotestosterone has some roles on different diseases as benign prostate hyperplasia and prostate cancer in human. We evaluated the role of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors on the treatment and prevention of prostate cancer.

**New Findings:** Recently, pure antiandrogens targeting androgen receptors or medical and surgical castration are used in hormonal treatment of prostate cancer. However, these treatments reduced the tumoral mass and the activity of androgen receptors, prostate cancer reactivated in 18-30 months. New drugs that affect the different levels of androgen-androgen receptor pathway are needed to increase the affectivity of treatment. One of these drugs is 5 $\alpha$ -reductase inhibitors. There two wide clinical trials on 5 $\alpha$ -reductase inhibitors as dutasteride and finasteride. The lower incidences of prostate cancer in patients with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors were reported in these trials. On the other hand, it is reported that more aggressive tumors were seen with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in comparison with placebo.

**Conclusion:** Clinical trials with finasteride and dutasteride are encouraging. On the other hand, wide clinical trials are needed to show the possible side effects 5 $\alpha$ -reductase inhibitors and the role of androgens in both prostate and other systems.

**Key words:** prostate cancer; testosterone; 5 $\alpha$ -reductase; treatment; Prevention

**P**rostat kanseri erkeklerde görülen en yaygın kanser türüdür. Amerika Birleşik Devletlerinde 2013 yılında erkeklerde görülen kanser vakalarının %28' ini oluşturduğu bildirilmiştir (1). Prostat tümörünün büyümesi başlangıçta androjen bağımlı ya da androjen duyarlıdır (2). Sirkülasyondaki temel androjen olan testosteron 5 $\alpha$ -redüktaz 1 ve 5 $\alpha$ -redüktaz 2 izoenzimleriyle dihidrotestosterona (DHT) çevrilir. DHT'un androjen reseptör afinitesi testosterondan 10 kat daha yüksektir. 5 $\alpha$ -redüktaz 1 primer olarak deri ve karaciğerde bulunur. 5 $\alpha$ -redüktaz 2 prostatta daha yoğun olmakla birlikte, birçok çalışmada malign olmayan prostat dokusu ile karşılaştırıldığında prostat kanserinde 5 $\alpha$ -redüktaz 1 mRNA ekspresyonunda ya da aktivitesinde artışın

ve/veya 5 $\alpha$ -redüktaz 2 de ise azalma olduğu bildirilmiştir (3, 4, 5, 6). Hatta insan prostat kanser dokusunda, 5 $\alpha$ -redüktaz 1'in %73 oranında, 5 $\alpha$ -redüktaz 2'nin ise %56 oranında olduğu bulunmuştur (5).

### Prostat Kanserinde androjen reseptörleri

Cerrahi ya da medikal kastrasyondan sonra sirkülasyondaki androjenlerde, PSA seviyelerinde ve tümör volümünde belirgin azalma olur. Bununla birlikte 18-30 aylık bir dönemden sonra tümör büyümeye ve hastalık ilerlemeye devam eder. Artık hasta kastrasyona dirençli

*“Prostat kanseri progresyonunun önemli parçası olan androjen-AR yolağındaki değişim göz önüne alındığında, 5ARİ lerin prostat kanserinde yararlı etkileri olabileceği ileri sürülebilir.”*

prostat kanseridir (KDPK). KDPK hücreleri sirkülasyondaki düşük androjen seviyelerine dirençli olmakla birlikte, temel ve klinik deliller tümörün büyümesi ve yaşaması için fonksiyonel bir androjen reseptör (AR) gerektiğini desteklemektedir (7, 8, 9). Birkaç mekanizmayla AR fonksiyonel hale gelir. KDPK’ de AR gen amplifikasyonu AR proteininin sentezinde artış olur ve bu, hücredeki düşük seviyedeki androjen etkisini maksimize edebilir (10, 11). Ek olarak AR de oluşan mutasyonlar da tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar AR’ nin doğal bağlarla ya da direkt olarak diğer steroidlerle (adrenal androjenler gibi) güçlü bağlar oluşturabilmesini sağlayarak hücrenin proliferasyonuna, yaşamasına ve hücre büyümesine neden olabilir (8, 11, 12).

### **Intratümöral andojenezis**

Testosteron primer olarak testisten sentez edilir (%90-95), geri kalan %5-10’ u ise adrenal glandlardan salgılanan dihidroepiandrosterondan (DHEA) üretilir. Hormon ablasyon ve kastrasyon tedavileri sirkülasyondaki testosteron seviyelerini %97’ ye kadar düşürür (13, 14), fakat sirkülasyondaki testosteron seviyeleri düşmesine rağmen intraprostatik androjen seviyelerinin %50-61 azaldığı gösterilmiştir (15, 16, 17). Düşük androjen seviyelerini kompanse etmek için prostat

*“...dutasterid başlama zamanının prostat kanseri gelişme riskini belirlemede kritik bir önemi olabileceğini ve bu nedenle prostat kanserini önlemede değil, tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir.”*

kanser hücreleri, androjen prekürsörü DHEA’ yı kullanır. Prostat kanser hücreleri DHEA’ dan testosterona ve daha sonra DHT’ a çeviren enzimler üretirken (18, 19, 20), KDPK hücreleri AR’ nü aktive etmek için yeterli DHT’ u üretebilirler (21, 22, 23). Intratümöral androjenezisde anahtar rol oynayan enzimler 5 $\alpha$ -redüktaz ya da CYP17dir. Bu enzimlerin 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri (5ARI) ya da abirateron gibi spesifik inhibitörlerle bloke edilmesiyle, intratümöral DHT üretimi aracılığıyla AR aktivitesi engellenebilecektir.

### **Prostat kanserinde 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörleri**

5ARI olarak klinikte kullanılan 2 ilaç vardır: finasteride ve dutasteride. Finasteride sadece 5 $\alpha$ -redüktaz 2 inhibe ederken, dutasteride 5 $\alpha$ -redüktazın her iki izoformunu inhibe edebilir (24). Hem finasteridin hem de dutasteridin prostat kanser hücrelerine verildiğinde, hücre büyüme ve proliferasyonundan sorumlu yolları, hücre metabolizmasını inhibe ettiği ve proapoptotik aktiviteyi artırdığı gösterilmiştir (25, 26, 27). Prostat kanseri progresyonunun önemli parçası olan androjen-AR yolağındaki değişim göz önüne alındığında, 5ARİ lerin prostat kanserinde yararlı etkileri olabileceği ileri sürülebilir.

### **Klinik çalışmalar**

#### **The prostate cancer prevention çalışması (PCPT)**

PCPT prostat kanseri gelişiminde finasteridin rolünü araştıran ilk geniş kapsamlı çalışmadır (28). Çalışma, PSA < 3ng/ml ve elle rektal muayenesi normal olan 18882 erkek üzerinde yapılmıştır. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrılmış ve bir gruba günlük 0,5 mg finasterid, diğer gruba ise placebo verilmiştir. Finasterid alan grupta prostat kanser insidansının placebo grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla %18,4, %24,4). Aradaki fark küçükmüş gibi görünmesine rağmen finasterid grubunda prostat büyüklüğünün placebo grubuna göre daha küçük olduğu göz önüne alındığında finasterid grubunda prostat kanser insidansının beklenenin çok altında kaldığını söyleyebiliriz. İlginç olarak finasterid grubunda tümör tespit edilen hastaların tümör gradeleri placebo grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gleason skoru 7-10 arasında olan hastaların oranları finasterid grubunda %6,4, placebo grubunda %5,1 olarak tespit edilmiştir. Düşük androjen seviyeleriyle tümör grade arasındaki ters

ilişkinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Başka bir açıklama finasteridin yüksek grade’ li daha agresif tümörlere etkisinin daha az olma ya da hiç olmama olasılığıdır (29). Buda finasterid alan bu daralmış grupta, tümör varlığının placebo grubuna göre daha kolay ortaya konmasına neden olmuş olabilir.

#### **REDUCE çalışması**

Finasterid sadece 5 $\alpha$ -redüktazı 2 inhibe eder. Prostat kanserinde aynı zamanda yüksek miktarda üretilen 5 $\alpha$ -redüktaz 1 bulunduğundan bu enzim aktif halde kalır. Bu nedenle finasterid grubunda, tümör patolojisini etkileyen tümördeki DHT seviyelerinin istenen düzeylere inmemesi sorgulanabilir bir durum ortaya koyar. REDUCE çalışması, prostat kanseri açısından yüksek riskli popülasyonda hem tip 1 hem de tip 2 5 $\alpha$ -redüktaz izoformlarının inhibe edilmesinin etkisini araştırmak için yapılmıştır (30, 31). REDUCE çalışmasına, çalışmadan en az 6 ay önce biyopsisi negatif gelmiş ve PSA değeri 2,5-10 ng/ml olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ya placebo ya da günlük 0,5 mg dutasterid verilmiş ve hastalar 2. ve 4. yılda değerlendirilmiştir. 2. yıl değerlendirmede dutasterid grubunda placebo grubuyla karşılaştırıldığında daha az gleason skoru 5-7 olan tümör tespit edilmiştir (sırasıyla %12,9 ve %16,7). Fakat gleason skoru 8-10 olan hasta sayısında her iki grupta bir farklılık gösterilmemiştir. Bununla birlikte 3 ve 4 yıllar sırasında gleason skoru 8-10 tümörler dutasterid grubunda daha fazla görülmüştür (sırasıyla 12 vaka ve 1 vaka). Bu farklılık dutasterid tedavisine mi bağlı yoksa 2. yılda kontrol grubundaki kanser tespit edildiği için çıkarılan hasta sayısının büyük olmasından mı kaynaklandığı net olarak ortaya konamamıştır. Tüm yıllar göz önüne alındığında REDUCE çalışması, dutasterid grubunda gleason skoru 5-6 tümörü olan hasta sayısında belirgin bir azalma olduğunu göstermiştir (%19,9 karşı %25,1). Yakın zamanda REDUCE çalışma grubunun yayınladığı çalışmada hastaların alkol alma durumlarıyla yüksek grade arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır (32). Bu çalışmada alkol almayan grupta dutasteridin yüksek grade riskini belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir. Finasterid ve dutasteridin birlikte değerlendirildiği deneysel bir çalışmada bulguların finasteridin prostat kanserinin önlenmesini ve tedavisini desteklemediğini ileri sürülmüştür (33). Diğer taraftan dutasterid başlama zamanının prostat kanseri gelişme riskini belirlemede kritik bir önemi olabileceğini ve bu nedenle prostat kanserini önlemede değil, tedavide kullanılabileceği bildirilmiştir (33).

*“...dutasterid grubunda hem PSA progresyonunda hem de hastalık progresyonunda plasebo grubuna göre anlamlı bir geçikme olduğu ileri sürülmüştür.”*

### Klinikte 5α-redüktaz

Androjen reseptörlerini direkt hedefleyen ilaçların geliştirilmesi prostat kanserinin tedavisine katkı sağlayabilir. AR antagonistlerin ya da agonistlerin kullanımı, AR aktivitesini bloke ederek tümör büyümesini azaltır. Ancak bu tedaviler KDPK gelişmesine de neden olabilir. Bu inhibitörlerin AR'ye afinitesi DHT'dan daha düşüktür. İntratümöral androjen sentezinin artmasıyla, DHT daha baskın hale gelir ve AR yolağı tekrar aktif hale gelerek KDPK'nin ilerlemesine neden olur. Bu nedenle AR aktivasyonunu sağlayan farklı seviyelerde multibl tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Testosteronu DHT'a çeviren 5α-redüktazın bloke edilmesi bu yaklaşımlardan birisi olabilir. Düşük riskli prostat kanseri olan aktif izleme alınan hastalarda yapılan bir çalışmada dutasterid grubunda daha agresif tedavi ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir (34).

### Radikal prostatektomi öncesi neoadjuvan kullanımı

Bu konuyla ilgili çalışmaların çoğu dutasteridle yapılmıştır. Hasta sayıları oldukça kısıtlı olmakla birlikte plasebo kontrollü randomize çalışmalardır. Kullanılan 5-ARI ların kullanım süreleri de farklılık göstermektedir. Yang ve arkadaşları finasteridle yaptıkları çalışmada Gleason skorunda, kanser volümünde ve kanser hücre atrofi oranlarında bir farklılık saptamamıştır (35). Dutasteridle yapılan çalışmalarda ise dutasterid grubunda apoptozisin, epitelial atrofisinin

*“Androjen deprivasyon tedavisine ara verildiği dönemlerde 5-ARI leri kullanılmıştır. Kombine tedavinin yaşam ve KDPK progresyon süresine katkı sağlamadığı bildirilmiştir.”*

arttığı, mikrovasküler dansitenin azaldığı ve kanse volümünün azaldığı tespit edilse de, her iki grup arasında cerrahi sınırın durumuyla ilgili ve kapsül penetrasyon oranları arasında bir farklılık saptanamamıştır (26, 36).

### Küratif lokal tedaviden sonra gelişen biyokimyasal başarısızlıkta kullanımı

Finasterid ve dutasterid radikal prostatektomi ve radyoterapi sonrası gelişen biyokimyasal başarısızlıkta tek başlarına ya da diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılmıştır. En yaygın kullanılan kombinasyon 5-ARI ve nonsteroidal antiandrojen kombinasyonudur. Finasterid ve dutasterid monoterapisi PSA da değişik derecelerde azalmaya neden olmuştur. 5-ARI lerin antiandrojenlerle kombine edildiği hastalarda PSA azalması daha sık ve daha fazla olduğu görülmüştür (37, 38, 39, 40). ARTS (Avodart after radical therapy for prostate cancer study) çalışması dutasteridle yapılan randomize plasebo kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada dutasterid grubunda hem PSA progresyonunda hem de hastalık progresyonunda plasebo grubuna göre anlamlı bir geçikme olduğu ileri sürülmüştür (41). 2 yıl sonunda dutasterid grubunda PSA progresyonun göreceli riskinin %66,1, hastalık progresyon riskinin ise %59 azaldığını bildirmişlerdir (41). Bununla birlikte hastalık spesifik ve tüm yaşam beklentisine katkısının ne olduğunu gösteren çalışma mevcut değildir.

### Aralıklı androjen deprivasyon tedavisiyle kombine kullanımı

Sürekli androjen tedavisi ilerlemiş prostat kanserinin temel tedavisidir. Aralıklı androjen deprivasyon tedavisi, beklenen yaşam süresini etkilemeden yan etkileri azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek, maliyeti azaltmak ve KDPK ye geçme süresini uzatmak amacıyla sürekli androjen tedavisine alternatif olarak ortaya konmuştur. Androjen deprivasyon tedavi periyotları değişik protokoller olmakla birlikte esas olarak PSA durumu ve klinik kriterlere göre belirlenmektedir. Uzun dönem sonuçları bilinmemekle birlikte sürekli ve aralıklı androjen deprivasyon tedavilerin beklenen yaşam sürelerine üzerine etkilerinin benzediğini göstermektedir (42). Aralıklı androjen tedavisiyle 5-ARI lerin kombine kullanıldığı birkaç çalışma mevcuttur (43, 44, 45). Androjen deprivasyon tedavisine ara verildiği dönemlerde 5-ARI leri kullanılmıştır. Kombine tedavinin yaşam ve KDPK progresyon süresine katkı sağlamadığı bildirilmiştir.

### KDPK de kullanım

KDPK yıllardır androjenden bağımsız ya da hormona dirençli olduğu düşünülürken, olasılıkla birçok vakada AR ligand bağımlı halde kalmaktadır (46). Testosteron serum seviyeleri kastre seviyelerde kalırken, KDPK de doku testosteron ve DHT seviyeleri benign prostat dokusundaki seviyeleri ile karşılaştırıldığında sırasıyla benzer ve %80-90 daha düşük olduğu bildirilmiştir (47). KDPK de kolesterol progesteron ve adrenal androjenler gibi substratlardan intrakrin yolla testiküler androjenler (T ve DHT) sentez edilir. 5α-redüktaz izoenzimleri KDPK de değişime uğradığı (up-regülasyon) için KDPK büyümesi için önemlidir. İlerlemiş prostat kanserinde 5-ARI monoterapisinin yararı gösterilememiştir (48). 5-ARI ile antiandrojenlerin ya da ketokonazol ve hidrokortizon kombinasyon tedavileri 2. ya da 3. seçenek hormonal tedaviler olarak çalışılmıştır (49, 50). Hastaların %50 sinden fazlasında değişik derecelerde ve sürelerde PSA azalması tespit edilmiştir. Bununla birlikte kombinasyon çalışmalarının hiçbirisi hastalık spesifik ve tüm sağkalım üzerine etkilerini ortaya koyacak şekilde dizayn edilmemiştir.

### Sonuç

Prostat kanserinin progresyonunda en önemli faktör androjen-AR yolağındaki uygun olmayan aktivasyondur. 1940 larda androjenik yolak keşfedildiğinden beri, androjen metabolizmasını ve prostat hastalıklarının ilerlemesinde AR'ün rolünü anlamamızı sağlayacak birçok ilerlemeler olmuştur. Bu araştırmaların temelinde benign prostat büyümesinin ve prostat kanserinin tedavisinde yeni tedavi stratejileri ortaya konmuştur.

Günümüzde prostat kanseri hem sağlık hem de sosyal problemleri beraberinde getirmektedir. Henüz KDPK gelişimi olmadan prostat kanser progresyonunu kontrol edebilecek etkili bir tedavi mevcut değildir. Bu problemi çözmek için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır. Benign prostat büyümesinde pozitif etkileri olan 5-ARI lerin prostat kanserini önlemede ve tedavide kullanımı mantıklı bir adımdır. Finasterid ve dutasterid ile yapılan klinik çalışmalar cesaret vericidir. Ancak olası yan etkilerini anlamamızı sağlayacak, prostatta androjenlerin rolünü ve sistemik etkilerini ortaya kayabilecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte 5-ARI lerin prostat kanser insidansına yararlı etkileri olacağı görülmektedir ve KDPK tedavisinde diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında 5-ARI lerin rolü daha fazla araştırılmalıdır.

## Kaynaklar

1. American Cancer Society. Cancer Facts Figures: (2013)
2. Tien AH, Sadar MD. Androgen-responsive gene expression in prostate cancer progression. In: *Androgen-Responsive Genes in Prostate Cancer*. Springer Verlag. 2013. Pg: 135–53.
3. Luo J, Dunn TA, Ewing CM, et al. Decreased gene expression of steroid 5 $\alpha$  reductase 2 in human prostate cancer: Implications for finasteride therapy of prostate carcinoma. *Prostate*. 2003; 57(2): 134–9.
4. Titus MA, Gregory CW, Ford OH III, et al. Steroid 5 $\alpha$  reductase isozymes I and II in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(12): 4365–71.
5. Nakamura Y, Suzuki T, Nakabayashi M, et al. In situ androgen producing enzymes in human prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(1): 101–7.
6. Habib FK, Ross M, Bayne CW, et al. The loss of 5 $\alpha$  reductase type I and type II mRNA expression in metastatic prostate cancer to bone and lymph node metastasis. *Clin Cancer Res*. 2003; 9(5): 1815–9.
7. Agoulnik IU, Weigel NL. Androgen receptor action in hormone-dependent and recurrent prostate cancer. *J. Cell Biochem*. 2006; 99(2): 362–72.
8. Debes JD, Tindall DJ. Mechanisms of androgen-refractory prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351(15): 1488–90.
9. Dehm SM, Tindall DJ. Regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2005; 5(1): 63–74.
10. Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol*. 2007; 4(4): 236–44.
11. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2006; 12(6): 1665–71.
12. Nacusi LP, Tindall DJ. Androgen receptor abnormalities in castration-recurrent prostate cancer. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 2009; 4(5): 417–22.
13. Oefelein MG. Time to normalization of serum testosterone after 3-month luteinizing hormone-releasing hormone agonist administered in the neoadjuvant setting: implications for dosing schedule and neoadjuvant study consideration. *J. Urol*. 1998; 160(5):1685–8.
14. Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*. 2009; 324(5928):787–90.
15. Mizokami A, Koh E, Fujita H, et al. The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer Res*. 2004; 64(2): 765–71.
16. Nishiyama T, Hashimoto Y, Takahashi K. The influence of androgen deprivation therapy on dihydrotestosterone levels in the prostatic tissue of patients with prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10(21): 7121–6.
17. Yoon FH, Gardner SL, Danjoux C, et al. Testosterone recovery after prolonged androgen suppression in patients with prostate cancer. *J. Urol*. 2008; 180(4): 1438–44.
18. Mitamura K, Nakagawa T, Shimada K, et al. Identification of dehydroepiandrosterone metabolites formed from human prostate homogenate using liquid chromatography-mass spectrometry and gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2002; 961(1):97–105.
19. Nakamura Y, Suzuki T, Nakabayashi M, et al. In situ androgen producing enzymes in human prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2005; 12(1): 101–7.
20. Pelletier G. Expression of steroidogenic enzymes and sex-steroid receptors in human prostate. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008; 22(2): 223–8.
21. Locke JA, Fazli L, Adomat H, et al. A novel communication role for CYP17A1 in the progression of castration-resistant prostate cancer. *Prostate*. 2009; 69(9): 928–37.
22. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(15): 6407–15.
23. Montgomery RB, Mostaqhel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res*. 2008; 68(11): 4447–54.
24. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, et al. 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(3): 434–41.
25. Schmidt LJ, Murrillo H, Tindall DJ. Gene expression in prostate cancer cells treated with the dual 5  $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride. *J. Androl*. 2004; 25(6): 944–53.
26. Andriole GL, Humphrey P, Ray P, et al. Effect of the dual 5  $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J. Urol*. 2004; 172 (3): 915–9.
27. Schmidt LJ, Regan KM, Anderson SK, et al. Effects of the 5  $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride on gene expression in prostate cancer xenografts. *Prostate*. 2009; 69(16): 1730–43.
28. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2003; 349(3): 215–24.
29. Nacusi LP, Donald JT. Targeting 5 $\alpha$ -reductase for prostate cancer prevention and treatment. *Nat Rev. Urol*. 2011; 8(7): 378-84.
30. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010; 362(13): 1192–202.
31. Andriole G, Bostwick DG, Brawley OW, et al. 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*. 2004; 172(4 pt 1):1314–7.
32. Fowke JH, Howard L, Andriole G, Freedland SJ. Alcohol intake increases high-grade prostate cancer risk among men taking dutasteride in the REDUCE trial. *Eur Urol*, 2014; in pres.
33. Opoku-Acheampong AB, Unis D, Henningson JN, et al. A preventive and therapeutic efficacy of finasteride and dutasteride in TRAMP mice. *PLoS One*, 2013; 18; 8(10): e77738.
34. Fleshner NE, Lucia MS, Egerdie B, et al. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 379(9821): 1103-11.
35. Yang XJ, Lecksell K, Short K, et al. Does the Proscar Long-Term Efficacy and Safety Study Group. 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(4): 696-700.
36. Iczkowski KA, Qiu J, Qian J, et al. The dual 5 $\alpha$ -reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate. *Urology*. 2005; 65(1): 76-82.
37. Barqawi AB, Moul JW, Ziada A, et al. Combination of low-dose flutamide and finasteride for PSA-only recurrent prostate cancer after primary therapy. *Urology*. 2003; 62(5): 872-6.
38. Bañez LL, Blake GW, McLeod DG, et al. Combined low-dose flutamide plus finasteride vs low-dose flutamide monotherapy for recurrent prostate cancer: a comparative analysis of two phase II trials with a long-term follow-up. *BJU Int*. 2009; 104(3): 310-4.
39. Oh WK, Manola J, Bittmann L, et al. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology*. 2003; 62(1): 99-104.
40. Andriole G, Lieber M, Smith J, et al. Treatment with finasteride following radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology*. 1995; 45(3): 491-7.
41. Schröder 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.
42. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol*. 2009; 55(6): 1269-77.
43. Wang Y, Gupta S, Hua V, et al. Prolongation of off-cycle interval by finasteride is not associated with survival improvement in intermittent androgen deprivation therapy in LNCaP tumor model. *Prostate*. 2010;70(2): 147-54.
44. Scholz MC, Jennrich RI, Strum SB, et al. Intermittent use of testosterone inactivating pharmaceuticals using finasteride prolongs the time off period. *J Urol*. 2006; 175(5): 1673-8.
45. Locke JA, Bruchofsky N. Prostate cancer: finasteride extends PSA doubling time during intermittent hormone therapy. *Can J Urol*. 2010; 17(3): 5162-9.
46. Mohler JL, Gregory CW, Ford OH 3rd, et al. The androgen axis in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10(2): 440-8.
47. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, et al. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(13): 4653-7.
48. Shah S, Trump D, Sartor O, et al. Phase II study of dutasteride in recurrent prostate cancer during androgen-deprivation therapy. *J Uro*. 2009;181(2): 621-6.
49. Sartor O, Nakabayashi M, Taplin ME, et al. Activity of dutasteride plus ketoconazole in castration-refractory prostate cancer after progression on ketoconazole alone. *Clin Genitourin Cancer*. 2009; 7(3): E90-E92.
50. Taplin ME, Regan MM, Ko YJ, et al. Phase II study of androgen synthesis inhibition with ketoconazole, hydrocortisone, and dutasteride in asymptomatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(22):7099-105.