

Dutasteride y diagnóstico de cáncer de próstata

Dutasteride and prostate cancer diagnosis

Miguel A. Arrabal Polo

Facultad de Medicina. Universidad de Granada

Estimado Editor,

El cáncer de próstata se considera en la actualidad la neoplasia sólida más frecuente en el varón con una incidencia de 214 casos por 1000 hombres/año, por delante del cáncer de pulmón y del cáncer colorrectal. Afecta con más frecuencia a varones mayores de 60 años, por lo que la incidencia es mayor en los países desarrollados que en los subdesarrollados, donde la esperanza de vida es menor. Los factores de riesgo que precipitan la posibilidad de presentar esta neoplasia no son demasiado conocidos, haciendo hincapié fundamentalmente en la raza étnica, la edad y el factor hereditario (1).

Desde hace años existe una gran controversia acerca del screening para la detección precoz del cáncer de próstata, ya que no existe una guía clínica con evidencia científica suficiente que recomiende dicho cribado (2) y existe una disparidad de criterios entre diferentes regiones y organizaciones, por lo que no es posible situarse a favor o en contra de esta práctica clínica (3).

Si la controversia y la discusión son permanentes en relación al cribado del cáncer de próstata, no lo es menos el diagnóstico de esta neoplasia ya que en la actualidad sigue sin existir un marcador analítico o clínico lo suficientemente sensible y específico que nos permita elegir el momento y el candidato idóneo para realizar una biopsia de próstata. El diagnóstico histológico y de certeza se basa en la realización de una biopsia de próstata con obtención de 12 cilindros al azar, cuya indicación dependerá no sólo de los marcadores clínicos y analíticos, sino también de la edad del paciente, comorbilidad y consecuencias terapéuticas que pudieran derivarse de un resultado positivo para cáncer de próstata (4). La presencia de un tacto rectal sospechoso y/o la elevación del antígeno prostático específico (PSA) son los dos marcadores clínico y analítico que nos indican la necesidad de realizar una biopsia de próstata. Existen otros marcadores que nos ayudan a decidir la conveniencia o no de la realización de la biopsia de próstata, cuando el tacto rectal es normal o cuando el PSA tiene unos niveles entre 4 y 10 ng/ml, como son la velocidad de incremento de PSA, la densidad de PSA y el cociente PSA libre/total entre otros (4, 5). Como vemos el PSA y sus variantes analíticas siguen siendo los principales marcadores de sospecha de cáncer que usamos en la práctica clínica diaria. El PSA se sintetiza casi de forma exclusiva en las células epiteliales prostáticas y su expresión y formación está muy influenciada por los andrógenos. Se va a ir produciendo en la infancia un aumento proporcional del PSA a los niveles de testosterona, que posteriormente en la adolescencia y pubertad sigue aumentando en relación al desarrollo de los caracteres

sexuales secundarios. En el hombre adulto sin cáncer de próstata los niveles del PSA pueden variar en función de la edad, el volumen prostático, la raza, la presencia de hiperplasia benigna de próstata y prostatitis. Son por estos dos últimos motivos por los que durante la interpretación de los valores de PSA debe tenerse en cuenta la sintomatología prostática, la realización previa de manipulación prostática por algún procedimiento diagnóstico o terapéutico y cualquier condición capaz de alterar los niveles de PSA para evitar que nos produzca confusión en el diagnóstico (6). Paralelamente a la realización del PSA y valoración de las diferentes variedades del mismo comentadas anteriormente, los valores séricos de testosterona y su relación con el PSA pueden ayudar a tomar la decisión de realizar una biopsia prostática, aunque no se ha establecido como un estándar hasta la fecha porque no hay evidencias científicas de peso que así lo avalen e incluso existen trabajos que rechazan la idea de que los niveles séricos de testosterona pueden ayudar al diagnóstico (7, 8). Sin embargo, otros estudios avalan que el cociente testosterona/PSA es un buen predictor de cáncer de próstata y que puede incrementar la especificidad del PSA en la detección del cáncer con biopsia prostática (9). El uso de nomogramas de ayuda al diagnóstico no está aprobado de forma universal en las guías clínicas, más bien se considera que esos nomogramas debe ser aplicados en la institución o región donde se crearon (1). En los últimos años el desarrollo de la biología molecular y de la genética ha permitido describir otros marcadores de cáncer de próstata como PCA3, proteasa transmembrana, avian y otros, que tienen potencial en el cribado y podrían predecir el pronóstico y la respuesta terapéutica, sin embargo, en la actualidad no existe consenso ni un panel clínico elaborado que permita su uso de manera estandarizada (10, 11). A pesar de todos los esfuerzos por encontrar un marcador ideal de cáncer de próstata que nos indique con una sensibilidad y especificidad elevada la presencia de neoplasia, esto todavía no se ha logrado y en la actualidad nos guiamos por un tacto rectal sospechoso o unos niveles de PSA superiores a 4 ng/ml para solicitar una biopsia de próstata en la mayoría de los casos (1). La biopsia transrectal de próstata convencional sólo tiene una especificidad del 40-80% y un valor predictivo positivo entre el 15 y 35%. Al aumentar el número de cilindros hasta 10-12 se consigue aumentar la detección del cáncer de próstata (4), sin embargo el aumento del número de biopsia a pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml hace que el porcentaje de detección del cáncer disminuya por la existencia de falsos negativos.

La introducción hace años del primer inhibidor de la 5-alfa-reductasa, finasteride, para el tratamiento de la hiperplasia be-

nigna de próstata permitió observar que en este tipo de pacientes donde se produce una disminución del volumen prostático, así como una disminución en los niveles de PSA entre 40-50%, se optimizaban los resultados histológicos de la biopsia prostática debido al aumento de la sensibilidad del PSA y del tacto rectal en la detección clínica de la neoplasia maligna (12). La respuesta a los andrógenos, observada en la disminución de la dihidrotestosterona intraprostática, inducida por los inhibidores 5- α reductasa permite además indagar acerca del papel quimiopreventivo del cáncer de próstata en este tipo de pacientes, ya que esta neoplasia es andrógeno dependiente (13). Estudios posteriores y más actuales en pacientes con hiperplasia prostática benigna tratados con dutasteride (inhibidor de la isoenzima 1 y 2 de la 5- α reductasa) han demostrado una reducción en el número y proporción de cáncer de próstata diagnosticado por biopsia prostática (14, 15), así como un descenso en el crecimiento prostático mediado por los andrógenos (16). A pesar de que el tratamiento con dutasteride incrementa los costes por prescripción farmacológica, se observa que el efecto quimiopreventivo, al igual que ocurría con el finasteride, va a producir un beneficio coste-efectividad favorable hacia el tratamiento, por la reducción del riesgo de cáncer de próstata y el descenso en la detección del mismo (17). El efecto del dutasteride sobre el PSA y los andrógenos circulantes ha sido ampliamente analizado en los resultados del estudio REDUCE (18-21). Se ha observado que los pacientes tratados con dutasteride, aunque descienden los niveles de PSA, mantienen la sensibilidad y especificidad de este marcador en el diagnóstico de cáncer de próstata frente a placebo. La sensibilidad de la cinética del PSA fue similar o incluso mayor en los pacientes tratados con dutasteride frente a placebo y que dieron positivo a cáncer de próstata tras una primera biopsia negativa. Además, la utilidad del dutasteride en la detección del cáncer de próstata es doble, puesto que un aumento desde el nadir de PSA establecido tras el tratamiento nos debe hacer sospechar la presencia de cáncer (22), y una vez iniciado el tratamiento, la solicitud seriada de PSA nos permitirá controlar de forma adecuada a ese paciente. No queda tan claro el papel de la testosterona y la dihidrotestosterona en relación a la modificación de sus niveles plasmáticos en pacientes tratados con dutasteride para la detección del cáncer de próstata. Lo que sí parece cierto y demostrado es que el tratamiento con dutasteride permite optimizar y reducir el porcentaje de biopsias positivas para cáncer de próstata, incluso tras 3 meses de terapéutica en pacientes con biopsias previas negativas (23,24). Los estudios diseñados y publicados hasta la fecha en relación con el efecto del dutasteride sobre el marcador PSA en la toma de decisión de biopsia de próstata y detección del cáncer se han realizado sobre pacientes con al menos una biopsia de próstata inicial negativa sin tratamiento médico (22, 25-26). Kaplan et al (26) en un reciente estudio publicado en el Journal of Urology con pacientes con PSA superior a 4 ng/ml o un incremento de PSA de 0.75 ng/ml al año con tacto rectal normal y dos biopsias previas negativas diseñan un estudio en 2 fases. En la primera fase tratan pacientes 1 año con dutasteride y finasteride indistintamente observando que el 27.8% tienen cáncer de próstata. En una segunda fase con otro grupo de pacientes sólo biopsian aquellos con un incremento de PSA desde el nadir mayor a 0.4 ng/ml obteniendo cáncer de próstata en el 54.1% de los pacientes. Sin embargo, no sabemos qué ocurre con el grupo de pacientes que no biopsian por no cumplir el criterio que establecen y por tanto no se puede establecer un punto de corte o porcentaje de descenso de corte de PSA.

Pienso, que el planteamiento de un estudio con algunas similitudes al de Kaplan et al, anteriormente referido, pero con diferencias ostensibles, podría ayudar a definir el papel del dutasteride en el diagnóstico de cáncer de próstata a través de la biopsia. La finalidad del estudio de investigación que planteo es analizar los efectos del dutasteride (0.5 mg cada 24 horas vía oral) sobre el PSA, cinética del PSA, testosterona total y libre en el diagnóstico inicial de cáncer de próstata tras primera biopsia prostática y en aquellos pacientes que precisen una segunda biopsia de próstata. Pienso, que al igual que existen instituciones que tienen establecidos una serie de protocolos en la detección del cáncer tras una biopsia negativa (27), se pueden establecer criterios de mejora y optimizar los resultados de la primera biopsia de próstata gracias al tratamiento con dutasteride. El estudio consistiría en un ensayo clínico aleatorizado comparando placebo frente a dutasteride en

pacientes con PSA entre 4-10 ng/ml, un cociente PSA l/t menor al 25% y síntomas leves o leves-moderados del tracto urinario inferior, con el objetivo de optimizar el valor del PSA en la toma de decisión de la biopsia y aumentar su especificidad frente a cáncer.

REFERENCIAS

1. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M et al. Guía de la EAU sobre el cáncer de próstata. Parte I: cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer clínicamente localizado. *Actas Urol Esp.* 2011; 35: 501-14.
2. Baumann C, Behbahani TE. Guías de la EAU para el cáncer de próstata: ¿cribar o no cribar?. *Actas Urol Esp.* 2012; 36: 1.
3. Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol.* 2011; 18: 5875-83.
4. Martínez Ballesteros C, Martínez Salamanca JI, Carballido Rodríguez JA. Biopsia prostática: Responsabilidad diagnóstica y cambios recientes. *ArchEspUrol.* 2011; 64: 735-45.
5. Simmons MN, Berglund RK, Jones JS. A practical guide to prostate cancer diagnosis and management. *ClevClin J Med.* 2011; 78: 321-31.
6. Placer J, Morote J. Utilidad del antígeno prostático específico (PSA) para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con cáncer de próstata. *ArchEspUrol.* 2011; 64: 659-80.
7. Morote J, Planas J, Ramirez C et al. Evaluation of the serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *BJU Int.* 2009; 105: 481-4.
8. Morote J, Ramirez C, Gómez E et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int.* 2009; 104: 486-9.
9. Gurbuz C, Canat L, Atis G et al. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28: 649-53.
10. Choudhury AD, Eeles R, Freedland SL et al. The role of genetic markers in the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2012; 62: 577-87.
11. Shariat SF, Scherr DS, Gupta A et al. Emerging biomarkers for prostate cancer diagnosis, staging, and prognosis. *Arch Esp Urol.* 2011; 64: 681-94.
12. Reed AB, Parekh DJ. The utility of 5- α reductase inhibitors in the prevention and diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009; 19: 238-42.
13. Mostaghel EA, Geng L, Holcomb I et al. Variability in the androgen response of prostate epithelium to 5 α -reductase inhibition: Implications for prostate cancer chemoprevention. *Cancer Res.* 2010; 70: 1286-95.
14. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1192-202.
15. Crawford ED, Andriole GL, Marberger M et al. Reduction in the risk of prostate cancer: Future directions after the prostate cancer prevention trial. *Urology.* 2010; 502-10.
16. Alisky JM, Tang Y, Habermehl GK et al. Dutasteride prevents the growth response to testosterone in benign and androgen-sensitive malignant prostate cells. *Int J ClinExp Med.* 2010; 3: 245-7.
17. Kattan MW, Earnshaw SR, McDade CL et al. Cost effectiveness of chemoprevention for prostate cancer with dutasteride in a high-risk population based on results from the REDUCE Clinical Trial. *Appl Health Econ Health Policy.* 2011; 9: 305-15.
18. Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int.* 2011; 109: 1162-9.
19. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous

negative biopsy: Results from the REDUCE study. *J Urol.* 2011; 185: 126-31.

20. Muller RL, Gerber L, Moreira DM et al. Serum testosterone and dihydrotestosterone and prostate cancer in the placebo arm of the reduction by dutasteride of prostate cancer events trial. *Eur Urol.* 2012; 62: 757-64.

21. Andriole GL, Marberger M, Roehrborn CG. Clinical usefulness of serum prostate specific antigen for the detection of prostate cancer is preserved in men receiving the dual 5 α - reductase inhibitor dutasteride. *J Urol.* 2006; 175: 1657-62.

22. Van Leeuwen PJ, Kölbl K, Huland H et al. Prostate cancer detection and dutasteride: Utility and limitations of prostate-specific antigen in men with previous negative biopsies. *Eur Urol.* 2011; 59: 183-90.

23. 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. *EurUrol.*2011; 59: 244-9.

24. Barqawi AB, O'Donnell CI, Slomos VJ et al. The effect of short-term dutasteride intake in early-stage prostate cancer: Analysis of 148 patients who underwent three-dimensional prostate mapping biopsy. *Urology.*2010; 76: 1067-71.

25. Bostwick DG, Qian J, Drewnowska K et al. Prostate needle biopsy quality in reduction by dutasteride of prostate cancer events study: Worldwide comparison of improvement with investigator training and centralized laboratory processing. *Urology.*2010; 75: 1406-11.

26. Kaplan SA, Lee RK, Chung DE et al. Prostate biopsy in response to a change in nadir prostate specific antigen of 0.4 ng/ml after treatment with 5 α -reductase inhibitors markedly enhances the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* 2012; 188: 757-61.

27. Zaytoun OM, Jones JS. Prostate cancer detection after a negative prostate biopsy: Lessons learnt in the Cleveland Clinic experience. *Int J Urol.* 2011; 18: 557-68.