

## PROSTAT KANSERİ ÖNLENEBİLİR Mİ? | IS PROSTATE CANCER PREVENTABLE?

**Prostat Kanserinin Önlenmesinde Dutasterid ve Finasterid**  
Dutasteride and Finasteride in the Prevention of Prostate Cancer

Ayhan Karabulut

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1.Üroloji Kliniği, Cebeci, Ankara

## Özet | Abstract

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Prostat kanseri tedavisinde kullanılan yöntemlerin üriner ve seksüel fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri ve hayat kalitesini bozma riski vardır. Hastalığın önlenmesi toplum sağlığı üzerine olumlu etki yapacaktır. Bu konuda "Prostat kanserini önleme çalışması" ve "Dutasterid ile prostat kanseri olgularını azaltma çalışması" isimli, finasterid ve dutasterid ile yapılmış iki önemli çalışma vardır. Bu yazıda bu iki çalışma özetlenerek literatür eşliğinde tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** 5-alfa redüktaz, dutasterid, finasterid, prostat kanseri

Prostate cancer is the most common malignancy in men. The curative treatment options for prostate cancer have some risks, such as impaired urinary and sexual function, and worsen the quality of life of these patients. Prevention of this disease would have a significant impact on public health. The prostate cancer prevention trial and reduction by dutasteride of prostate cancer trial are two important trials for this issue in men by using finasteride and dutasteride. Herein these trials have been summarized and discussed according to current literature.

**Key words:** 5-alpha reductase, dutasteride, finasteride, prostate cancer

Prostat kanseri (PCa), Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve İngiltere'de erkekler arasında en sık tanı konulan kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ikinci sırayı almaktadır. ABD'de 2007 yılında 218.890 erkeğe PCa tanısı konulmuş, PCa'ine bağlı 27.050 ölüm meydana gelmiştir.(1) ABD'de PCa'nın araştırılması ve tedavisi için yılda 8 milyar \$ harcanmakta olup, bu rakam kanser harcamalarının %8'ine, tüm sağlık harcamalarının %0,4'üne karşılık gelmektedir.(1) PCa'nın önlenmesi veya progresyonunun yavaşlatılması için etkili ve güvenilir metotlara ihtiyaç olduğu açıktır.

Testosteron, prostat içerisinde 5-alfa redüktaz (5-AR) enzimi yardımı ile aktif formu olan dihidrotestosterona çevrilmektedir ve bu form prostattaki mitotik aktivite ve potansiyel kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.(2, 3) 5-AR enziminin iki alt türü vardır. Tip1 5-AR enzimi cilt ve karaciğerde bulunurken Tip2 5-AR enzimi yoğun olarak prostat epiteli ve genital dokularda bulunur.(4) Tip2 5-AR enziminin spesifik inhibitörü finasteriddir. Hem Tip1 hem de Tip2 5-AR enziminin dual inhibitörü ise dutasteriddir.

Dihidrotestosteron oluşumunu bloke eden 5-AR enzimi inhibe eden ilaçların kullanımı ile PCa'ni önlemek düşüncesi oldukça makul bir yaklaşım olarak düşünülmüştür. Bu düşünce çerçevesinde yapılmış iki önemli çalışma vardır. Bunlardan bir tanesi finasterid ile yapılan PCa'ni önleme çalışması (PCPT), diğeri PCa olgularının dutasteridle azaltılması (REDUCE) çalışmasıdır.

PCa'nın 5-AR inhibitörü (5-ARI) finasterid kullanılarak önlenmesine ilişkin önemli çalışma Thompson ve arkadaşlarının yaptığı PCa'ni önleme çalışmasıdır (PCPT).(5) PCPT, PCa'nin ilaçla önlenip önlenemeyeceğini araştırmak için dizayn edilmiş prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada 55 yaş ve üzeri, prostat parmakla muayeneleri normal, prostat spesifik antijen (PSA) seviyeleri  $\leq 3$  ng/ml olan 18.882 erkek rasgele yöntemle finasterid (5 mg/gün) veya plasebo grubuna alınarak 7 yıl boyunca izlenmiştir. Çalışma devam ederken yapılan periyodik kontrollerde anormal rektal muayene bulgusu ya da PSA yükselmesi olanlara ve çalışmanın sonunda her olguya prostat iğne biyopsisi yapılmıştır. Çalışma sonuçlarını özetlersek; 7 yıllık süreç içerisinde finasterid kolunda plasebo kontrol grubuna göre PCa riskinde %24,8, PCa insidansında %6 oranında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Alınan prostat biyopsi örneklerinde finasterid kolunda kontrol grubuna göre beklenmedik şekilde yüksek grade 7-10 kanser prevalansı saptanmıştır (sırasıyla %6,4 v3 %5,1,  $p < 0,005$ ). Bu etki, semptomatik olan hastalara prostat biyopsisi yapılan grupta ortaya çıkmış, çalışma sonu prostat biyopsilerinde çıkmamıştır. Beklendiği üzere finasterid alan grupta seksüel yan etkiler, plasebo alan kontrol grubunda alt üriner sistem semptomları daha fazla olarak saptanmıştır. Finasterid grubunda idrar retansiyonu

olguları, TUR-P oranı ve üriner sistem enfeksiyonu oranı anlamlı olarak azalmıştır.

PCa'ni önleme çalışması'nda 1950 PCa yakalanmıştır. Bunlardan 1006'sında (%52) çalışma sırasındaki PSA yükselmesi veya anormal parmakla rektal muayene bulgusu ortaya çıkması sonucu prostat biyopsileri yapılarak tanı konulmuştur. Bulunan bu tümörler zaten günlük pratikte de bu şekilde bulunmakta ve gerekli tedavileri yapılmaktadır. Geri kalan 994 PCa, çalışma sonunda rutin olarak yapılan prostat biyopsilerinde bulunmuş olup bunların %21,1'inde PSA değeri 2,5-3,9 ng/ml arasında değişmektedir. Burada saptanan tümörlerin klinik olarak önemli olup olmadıkları konusu tartışmalıdır. Bir diğer bulgu; saptanan tümörlerin %15,4'ünün agresif potansiyeli olan yüksek Gleason grade (Gleason 7-10) göstermeleridir. Bu bulgu acaba "Finasterid yüksek gradeli kanserleri indüklüyor mu?" Sorusunu akıllara getirmektedir. Eğer finasterid gerçekten yüksek gradeli PCa gelişmesine neden olsaydı PCPT çalışmasında finasterid kolunda yüksek gradeli PCa riskinde sürekli bir artış olması gerekirdi. Meme kanseri olan hastalarda tamoksifen verilerek yapılan çalışmalarda endometrium kanseri oranının zamanla arttığı gözlenmişken (6) PCPT'de böyle bir artış gözlenmemiştir. PCPT çalışmasında finasterid kolunda yüksek gradeli PCa'nın arttığı izlenmekte ancak bu artışın çalışmanın başlamasından birinci yıl sonuna kadar olan süre içerisinde olduğu, çalışmanın geri kalan süresi içerisindeki artış oranının plasebo kolu ile benzer olduğu gözlenmektedir. Yüksek grade'li kanserlerin sık olarak bulunması, azalan prostat hacminin biyopsi örneklemesinin daha iyi yapılmasına olanak sağlaması ve bu hastalarda finasterid etkisi ile PSA değerindeki azalmanın daha az olması, PSA sensitivitesinin artması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Imanov ve arkadaşları prostat içerisindeki androjen reseptörüne ait proliferasyon ve sekresyon etkisini dengeleyen, bunu diferansiyasyonu uyararak ve proliferasyonu önleyerek yapan östrojen reseptörünü (ER-β) ortaya koydular.(7) ER-β'nın doğal ligantını keşfettiler. Bunun dihidrotestosteronun bir metaboliti olan 3β-androstanediol olduğu anlaşılmaktadır. Araştırmacılar finasterid ile testosteronun dihidrotestosterona çevrilmesinin önlenmesi ile 3β-androstanediol yapımının da bloke olduğunu, böylelikle prostat epitelinin diferansiyasyonunun önlendiğini ileri sürerek gelecekte yapılacak olan PCa'ni ilaçla önleme çalışmalarında finasterid ile bir ER-β agonistinin kombine edilmesini önermektedirler.

PCa'ni önleme çalışması sonuçları yayımlandıktan sonra üropatologlardan oluşan bir uzman kurul Grade 8-10 prostat iğne biyopsilerini tekrar incelemek üzere görevlendirildiler. Panel önce prostat semptomlarının medikal tedavisi (MTOPS) çalışmasındaki uzun süre finasterid kullananları gözden geçirerek finasterid tedavisinin etkisini inceledi. Daha sonra PCPT'de yer alan 141 Gleason skoru 8-10 olan olguyu incelediler. Sonuç olarak grade üzerine muhtemel bir

etkisinin olabileceğine ama finasteridin tümör grade'ini etkilediğine dair inandırıcı delil olmadığına karar verdiler.(8)

PCa'ni önleme çalışması sonunda tartışılan konulardan birisi de finasterid alan kolda yer alan hastalarda meydana gelen prostat hacim azalmasının çalışma sonunda alınan biyopsi sonuçlarını nasıl etkilediğidir. Çalışmada finasterid alan gruptaki medyan prostat hacmi 25,5 cm<sup>3</sup> iken plasebo grubundaki prostat hacmi 33,6 cm<sup>3</sup>'dür. Finasterid kullananlarda prostat hacmindeki azalma %24'tür. Her iki gruptaki erkeklerden ekseri olarak 6 biyopsi örneği alınmıştır. Finasterid grubunda PCa insidansı %25 azalırken yüksek gradeli kanser oranında %25 artış olduğu görülmüştür. Prostat hacmi arttıkça biyopsi ile kanser bulma oranının azaldığı (9-11), prostat boyutu küçüldükçe tümör bulma ve biyopsi örneklerinde gradlama işleminin doğruluğunun arttığı gösterilmiştir.(12-14) Kulkarni ve arkadaşları prostat hacminin prostat biyopsilerinde yüksek grade'li hastalığı öngörmekte anlamlı olduğunu, küçük prostatların yüksek grade'li kanserler ile korelasyon gösterdiğini yayınladılar.(15) Bu gelişmeler PCPT deki yüksek grade'li kanser bulma oranını açıklar niteliktedir.

PCa'ni önleme çalışması yayımlandıktan sonra Mellon 2005 yılında yayımladığı makalesinde Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan bir erkeğin hayatı boyunca %17,3 olan PCa olma riskinin uzun süreli finasterid kullanması ile %13'e düşeceğini, pratik bir söyleyişle PCa gelişecek her 100 erkekte tedavi ile 4 tanesinde kanser gelişiminin önlenilebileceğini belirtmiştir.(16) Yazısında PCPT çalışmasının sonuçlarının çok net olmadığını belirterek bu çalışmadan hem hekimler hem de hastalar için keskin sınırlı mesajlar çıkmadığını söylemektedir. Halihazırda finasterid benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisi için kullanılmak üzere lisans almış bir ilaçtır. PCPT sonuçlarını kullanarak finasterid kullanmanın avantaj ve dezavantajları Tablo 1'de gösterilmiştir.(16,17)

2009 yılında yayınlanan Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu/ Amerika Üroloji Birliği Klinik Pratik Kılavuzu'nda PCa'ni önlemek amaçlı olarak hastasında 5-ARI kullanacak hekimler için şu hususlar önerilmektedir (18):

1. 5-AR inhibitörü kullanmak isteyen hastalara bu ilacın PCa insidansını azalttığını, ancak bu riski 0'a indirmediğini açık bir dille anlatın.

**Tablo 1. Finasterid kullanımının risk ve faydası.(16,17)**

Fayda/Risk	Mutlak fark (%)	Yarar
Prostat kanseri tanısı	6	Finasterid
Genitouriner semptom ve komplikasyonlar	0,3-3,5	Finasterid
Seksüel disfonksiyon veya endokrin semptomlar	1,7-13,1	Plasebo
Yüksek gradeli kanser tanısı	1,3	Plasebo

2. Hastanıza PCPT çalışmasında gözlenen yüksek grade'li PCa olgularından ve bunlarla ilgili açıklamalardan bahsedin
3. PCa insidansı üzerine 5-ARI etkilerinin uzun dönem sonuçlarının 7 yıl ile sınırlı olduğunu, 5-ARI'nin PCa mortalitesini azaltıp azaltmadığı veya yaşam beklentisini artırıp artırmadığının bilinmediğini hastanıza söyleyin.
4. Hastaları ilaca bağlı muhtemel ama geri dönüşü olan seksüel yan etkiler hususunda bilgilendirin
5. Hastaları alt üriner sistem semptomlarında iyileşmeler olacağı yönünde bilgilendirin.

PCa olgularının dutasteridle azaltılması çalışması (REDUCE) hem tip1 hem de tip 2 5-ARI olan dutasteridin 0,5 mg/gün dozda kullanıldığı uluslararası, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü 4 yıllık bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmanın amacı dutasteridin PCa'nin doğal akışını değiştirebilmesi, yeni tümörlerin oluşumunu geciktirmesi veya klinik olarak bulunamayan tümörlerin progresyonunun yavaşlatılması, böylece biyopsi ile bulunan PCa oranının düşürülmesi hipotezinin test edilmesidir.(19) Çalışmaya dahil olma ve çalışma dışında tutulma kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmaya 8200'in üzerinde hasta katılmış, hastalar dutasterid ve plasebo kollarına randomize edilmişlerdir. Hastalara çalışmadan önce 6 ay içerisinde, çalışmanın 2. ve 4. yıllarında prostat biyopsisi yapılmıştır. Çalışma

sonuçları 2010 yılı ilkbaharında yayınlanmış, dutasterid alan grupta plasebo grubuna göre biyopsi ile bulunabilen PCa için %23 oranında ( $p<0,001$ ) risk azalması olduğu gösterilmiştir.(20) Bu azalma özellikle Gleason skoru 5-6 tümörlerde olmuştur. Gruplar arasında yüksek grade'li (Gleason skor 7-10) PCa bulunma oranları bakımından anlamlı fark yoktur. Hastalardaki yaş, ailede prostat kansinomu öyküsü bulunup bulunmaması, başlangıç PSA değerleri, başlangıç prostat hacimleri, başlangıç IPSS'leri ve vücut kitle indekslerine göre oluşturulan alt grupların hepsinde biyopside PCa bulunması riskinin dutasterid kullanımı ile anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.

Çalışmada dutasterid grubundaki erkeklerde plasebo grubuna göre yüksek grade'li intraepitelyal neoplazi (PIN) ve atipik small asiner proliferasyon (ASAP) bulunma oranları daha düşük olarak bulunmuştur (Dutasterid ile yüksek grade'li PIN için göreceli risk azalma oranı %39,2, %95 CI, 24,2-51,1;  $p<0,001$ , ASAP için göreceli risk azalma oranı %21,2, %95CI, 1,3-37,1;  $p=0,04$ ). Plasebo grubundaki başlangıç prostat hacim ortalaması 4 yıl sonunda %19,7 oranında artarken, dutasterid grubunda %17,5 oranında azalmıştır. Dutasteridin akut idrar retansiyonu riskini %77,3, BPH'ya bağlı ameliyat ihtiyacını %73 ve üriner sistem enfeksiyonunu %40 oranında anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Dutasteride bağlı bildirilen yan etkilerin seyir ve sıklığının, ilacın BPH tedavisinde kullanılmasıyla

**Tablo 2. REDUCE çalışması kriterleri.**

<b>Çalışmaya dahil olma kriterleri</b>
1. Prostat kanseri riski altındaki erkekler Yaş $\geq 50-75 \leq$ Çalışmadan önceki 6 ay içinde yapılmış negatif prostat biyopsisi olması 50-60 yaş grubunda PSA 2,5 ng/ml-10 ng/ml arasında olması 61-75 yaş grubunda PSA 3,0 ng/ml-10 ng/ml arasında olması
2. Katılımcıların 4 yıl boyunca çalışmaya katılma konusunda istekli olmaları
<b>Çalışma dışında tutulma kriterleri</b>
1. Çalışma öncesi birden fazla negatif biyopsi olması
2. Prostat kanseri öyküsü olması
3. Yüksek grade PIN veya ASAP olması
4. Prostat hacminin 80 cc üzerinde olması
5. IPSS $\geq 25$ /BPH nedeniyle $\alpha$ -bloker alıyorsa $\geq 20$ olması, işeme sonrası mesanede $>200$ ml rezidüel idrar kalması, maksimum idrar akım hızının $<5$ ml/sn olması
6. Daha önce prostat cerrahisi yapılmış öyküsü olması
7. Çalışmadan önceki 2 yıl içerisinde akut idrar retansiyonu öyküsü olması
8. Üriner semptomları ve idrar akımını değiştiren BPH dışında herhangi bir nedenin olması
9. Son 5 yılda cilde ait bazal veya skuamöz hücreli karsinom dışında malignansi öyküsü olması
10. Serum kreatininin normal limitin 1,5 katından daha fazla olması

**Tablo 3. REDUCE çalışmasında dutasteride bağlı yan etkiler\***

Yan Etki	Dutasterid (%)	Plasebo (%)	p <sup>+</sup>
Libido azalması	3.3	1.6	<0.001
Libido kaybı	1.9	1.3	0.03
Eretil disfonksiyon	9.0	5.7	<0.001
Semen hacminde azalma	1.4	0.2	<0.001
Jinekomasti	1.9	1.0	0.002
*Çalışma gruplarında $\geq$ %1 görülen yan etkiler			
+Fisher's exact testi			

ortaya çıkan yan etkilerle benzer olduğu, yan etkiler nedeni ile ilacın kesilerek çalışma dışına alınan olguların %5'ten az olduğu belirtilmiştir (Tablo 3).

Diğer yandan içerisinde konjestif kalp yetmezliği, kalp yetmezliği, akut kalp yetmezliği, ventriküler yetmezlik, kardiyopulmoner yetmezlik ve konjestif kardiyomyopatiyi barındıran ve genel olarak birleştirilerek "kalp yetmezliği" olarak ifade edilen beklenmedik tablo gözlenmiştir. Her ne kadar her iki grupta görülen kardiyovasküler olaylar veya kardiyovasküler olaylara bağlı ölümler arasında anlamlı fark olmasa da dutasterid grubunda görülen "kalp yetmezliği" olgularının insidansı (%0,7) plasebo grubundan (%0,4) daha yüksek olarak bulunmuştur (p=0,03).

Serfling ve Shulman, dutasterid tedavisi alan erkeklerde %11-17 oranında biyopsi ile saptanan PCa artışı saptamışlar bu artışı prostat hacminin küçülmesi ancak tümör hacminin değişmemesi ile izah etmişlerdi.(21) REDUCE çalışmasında, çalışma başlangıcından itibaren, gruplar arası ortalama prostat hacim farkı yüzdesi 2. yılda %30,4, 4. yılda %37,1 olmuştur. Dutasterid grubunda prostat hacmi azalırken, plasebo grubunda prostat hacmi artmaktadır ve bu durumda dutasterid grubunda biyopsi ile tanı konan PCa olgularının artması beklenirken aksine %23 oranında bir azalma meydana gelmiştir. Çalışma otörleri bu azalmanın sebebinin dutasteridin tümörü büzüştürmesi etkisine bağlamaktadırlar.(19)

REDUCE çalışmasının sonuç bölümünde; dutasterid tedavisinin PCa riski yüksek olan, BPH'si olan erkeklerde PCa riskini, kanser prekürsörü lezyonları azalttığı, BPH ile ilgili belirtileri düzelttiği bildirilmektedir.

PCa'ni önleme çalışması ve REDUCE çalışmaları 5-ARI'nin PCa riskini azaltmada kullanılabileceğini gösteren birbiri ile uyumlu iki çalışmadır. Minimal toksisite ile hem PCa riski azalmakta hem de BPH'ya bağlı belirtilerde düzelmeye sağlanmaktadır. Bu ajanların daha özgürce kullanılabileceği yönünde görüşler artarken yaygın kullanımın getireceği maliyet yükü de göz ardı edilememektedir. Yüksek riskli popülasyonda iyi bir bilgilendirme sonrasında kullanılması daha akılcı gibi görünmektedir.

## Kaynaklar

1. Wilt T, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. The Cochrane Library, issue 4, 2008. <http://www.thecochranelibrary.com>
2. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Steain E, et al. Prostate visualisation studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:1022-6.
3. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, et al. The long term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Eng J Med 2003;349:2387-98.
4. 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;53:244-52.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17;349:215-24.
6. Burke C. Endometrial cancer and tamoxifen. J Clin Oncol Nurse 2005;9:247-9.
7. Imanov O, Lopatkin NA, Gustafsson JA. Estrogen receptor  $\beta$  in prostate cancer. N Eng J Med 2004;351:2773-4.
8. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F, et al. Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. J Natl Cancer Inst 2007;99:1375-83.
9. Basillote JB, Armenakas NA, Hochberg DA, Fracchia JA. Influence of prostate volume in the detection of prostate cancer. Urology 2003;61:167-71.
10. Ung JO, San Francisco IF, Regan MM, DeWolf WC, Olumi AF. The relationship of prostate gland volume to extended needle biopsy on prostate cancer detection. J Urol 2003;169:130-5.
11. Ochiai A, Babaian RJ. Update on prostate biopsy technique. Curr Opin Urol 2004;14:157-62.
12. Crawford ED, Hirano D, Werahera PN, Lucia MS, DeAntoni EP, Daneshgari F, et al. Computer modeling of prostate biopsy: tumor size and location-not clinical significance-determine cancer detection. J Urol 1998;159:1260-4.
13. Mariappan P, Chong WL, Sundram M, Mohamed SR. Increasing prostate biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. BJU Int 2004;94:307-10.
14. Makhlof AA, Krupski TL, Kunkle D, Theodorescu D. The effect of sampling more cores on the predictive accuracy of pathological grade and tumour distribution in the prostate biopsy. BJU Int 2004;93:271-4.
15. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, et al. Evidence of biopsy derived grade artefact among larger prostate glands. J Urol 2006;175:505-9.
16. Mellon JK. The finasteride prostate cancer prevention trial (PCPT)-What have we learned? Eur J Cancer 2005;41: 2016-22.

17. Thompson IM, Klein EA, Lippman SM, Coltman CA, Djavan B. Prevention of prostate cancer with finasteride. US/European perspective. *Eur Urol* 2003;44:650-5.
18. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5 $\alpha$ -reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Urol* 2009;181:1642-57.
19. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, 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;172:1314-7.
20. Andriole G, Bostwick DG, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
21. Serfling R, Shulman M, Thompson GL ve ark. Quantifying the impact of prostate volumes, number of biopsy cores, and 5-AR inhibitor therapy on the probability of prostate cancer detection using mathematical modelling. *J Urol* 2007;177:2352-6.