

Dix ans de traitement par la testostérone après cancer de la prostate supposé guéri: la fin d'une contre-indication ?

Luiz Otavio Torres

Membre de la Société Francophone de Médecine Sexuelle

Ex-Président de la Société Brésilienne d'Urologie-Minas Gerais

Ex-Président de la Sociedade Latinoamericana de Medicina Sexual (SLAMS)

Membre du Comité Exécutif de l'International Society for Sexual Medicine (ISSM)

Soixant-dix ans sans traitement
des hommes – sans ou avec
cancer de la prostate - par la
testostérone !!!

D'où vient l'idée de ne pas donner la testostérone aux hommes avec ca de la prostate ?

- En 1941, Huggins et Hodges ont rapporté que la testostérone a fait “grossir” le cancer de la prostate :
 - Trois hommes ont reçu des injections de T
 - Les résultats ont été rapportés pour seulement deux hommes
 - L'un d'eux avait été castré antérieurement

Révision des études sur l'administration de T aux hommes avec ca prostate

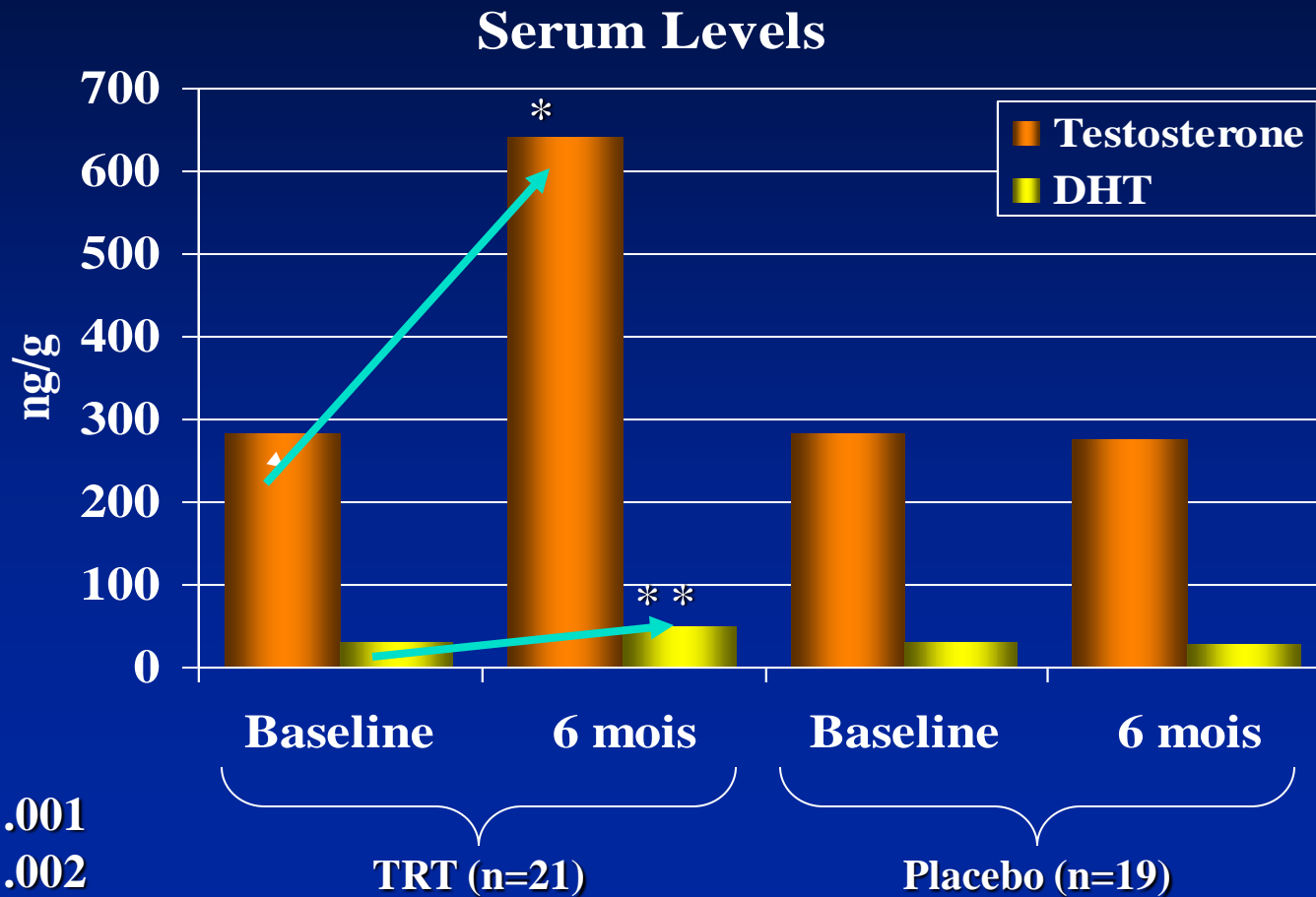
- ☐ L'administration de T aux hommes castrés
 - Mauvais résultats
- ☐ L'administration de T aux hommes non castrés
 - Bonne evolution

Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr. *J Urol.* 1981; 126:372-375.
Prout GR Jr, Brewer WR. *Cancer.* 1967;20:1871-1878.

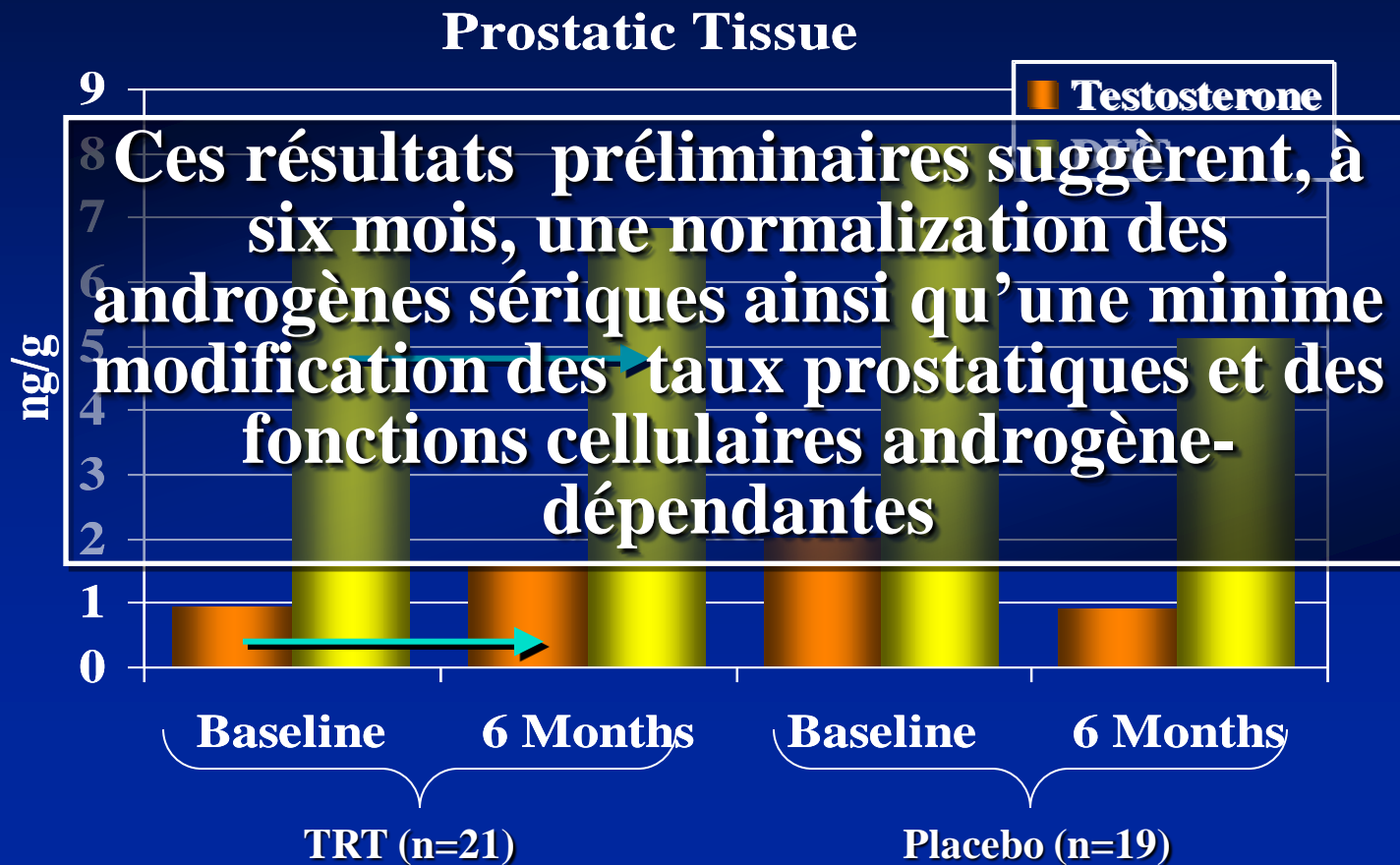
Effects of TRT on Prostate Tissue of Aging Men with Low Serum T

- ☐ Étude en double aveugle, contre placebo, chez 44 hommes (44-78 ans)
- ☐ Critères d'inclusion:
 - T < 300 ng/dl
 - Symptômes d'hypogonadisme
- ☐ Traitement: 150 mg T ou placebo, toutes les deux semaines pendant 6 mois
- ☐ Biopsies de la prostate avec 12 fragments avant et à six mois
- ☐ Objectif primaire: modifications de la T et DHT prostatiques après 6 mois

Effects of TRT on Prostate Tissue of Aging Men with Low Serum T

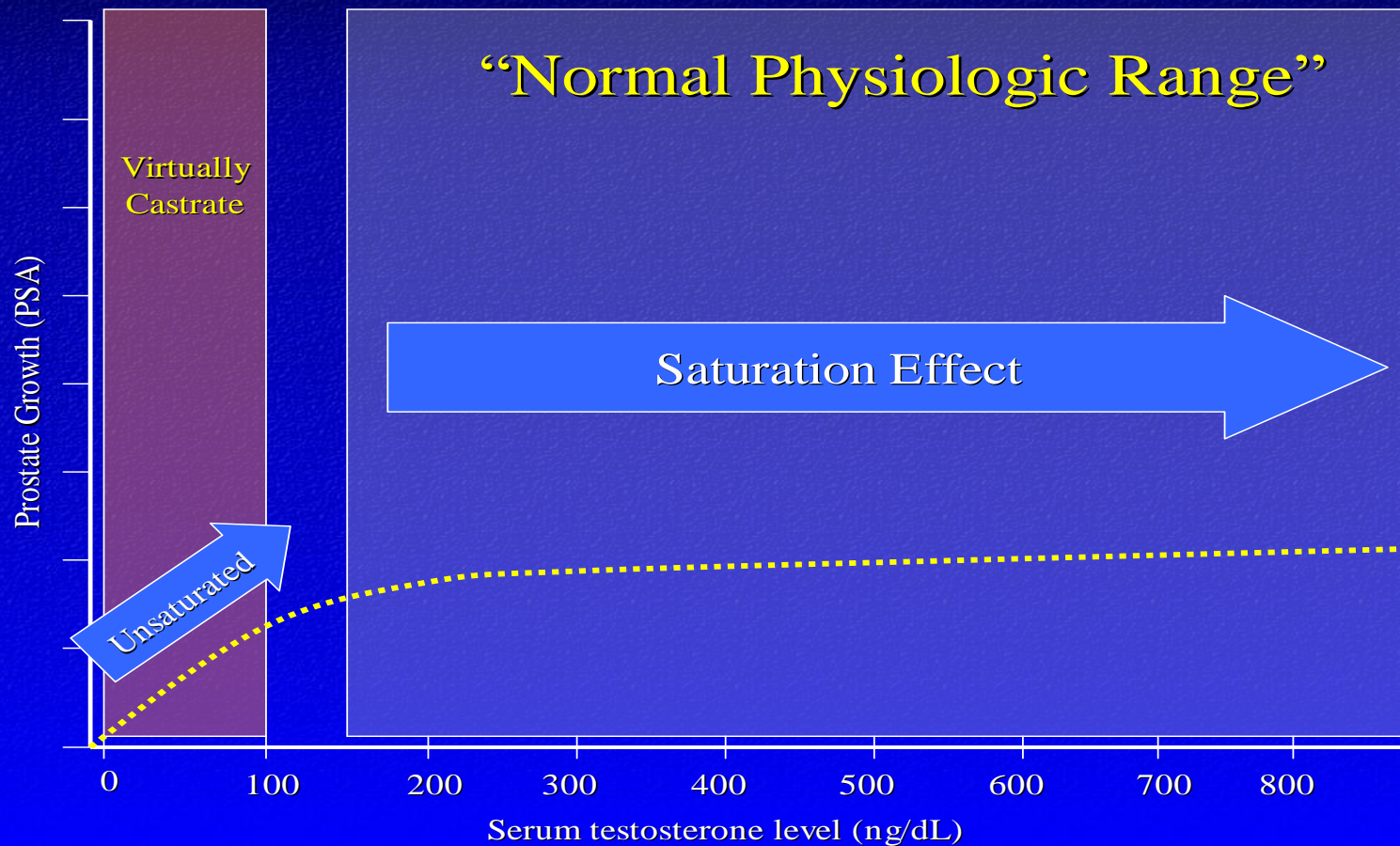


Effects of TRT on Prostate Tissue of Aging Men with Low Serum T



La modèle de saturation du recepteur androgénique de la Prostate

Saturation Model of Physiologic Testosterone Replacement



Testostérone et PSA

☐ Rhoden and Morgentaler¹

- 48 hommes hypogonadiques sous TRT pendant un an
- L'augmentation moyenne du PSA a été de 0.31 ng/dl ($p > 0.5$)
- Le PSA a augmenté chez 57% des cas, n'a pas changé chez 22% et a diminué chez 21%

☐ Grober et al.²

- Il n'y a pas eu de changement important du PSA avec le TRT
- On n'a pas trouvé de corrélation importante entre le PSA et la testostérone dans le sang entre hommes eugonadiques, hypogonadiques non traités et hypogonadiques sous TRT.

☐ Bhasin et al.³

- 600 mg de testostérone ou placebo par semaine pendant dix semaines
- Il n'y a pas eu de changement important du PSA malgré des niveaux supraphysiologiques de testostérone (> 2800 ng/dl)

¹ Rhoden El, Morgentaler A Int J Impot Res 2006

² Grober et al. IJIR 2008; 20(6): 561

³ Bhasin et al. NEJM 1996; 335:1

Testostérone et ca de la Prostate

Prostate safety and effectiveness of testosterone replacement therapy in male hypogonadism: Final results from the largest international trial involving 1493 patients
Zitzmann M., Hanisch J., Mattern A., Maggi M.

- N = 1493 hommes hypogonadiques
- Undécanoate de testostérone
 - 5 injections ou plus
 - 9 – 12 mois

Testostérone et ca de la Prostate

PSA (ng/mL)			
	n	Mean	SD
Baseline	938	1.10	0.94
Visit 2	708	1.20	1.08
Visit 3	676	1.30	1.18
Visit 4	537	1.20	1.03
Visit 5	455	1.10	1.05

- PSA a augmenté de $1,1 \pm 0,9$ ng/ml à $1,3 \pm 1,2$ ng/ml ($p < 0,0001$)
- PSA > 4 ng/ml chez 11 patients
- Aucun cas de Ca de la prostate (4 biopsies effectuées)**

EAU, Vienne 2011

Cancer de la Prostate et therapie par la
testosterone:
que nous apprend la litterature ??

TRT après Prostatectomie Radicale

Auteur	N de Patients	Suivi (mois)	PSA avant TRT	PSA après TRT
Kaufman 2004	7	24-132	< 0,1	< 0.1
Agarwal 2005	10	9-19	< 0,1	< 0,1
Mulhall 2008	22	8-40	< 0,1	< 0,1 *
Carrion 2008	14	12 (media)	0,1	0,1
Khera 2009	57	1-99	0,005	0,005
Sommer 2010	69	6-72	< 0.01	< 0.01
Total	179			

* 1 patient le PSA a augmenté (G8 -12 mois en T transdermique)

Kaufman et al. J Urol 2004;172:920922 - Agarwal et al. J Urol 2005;173:533-536

Mulhall et al. J Urol 2008;179(supp 4):426 - Carrion et al. J Urol 2008;179(supp 4):428 -

Khera et al. J Sex Med 2009;6:1165-1170; - Sommer et al poster 1496 AUA 2010

TRT après Brachythérapie

Auteur	No. de Patients	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRT
Sarosdy 2006	31	18-108	NI *	100% < 1 98% < 0,5 74% < 0,1

NI = Non Informé

TRT après Radiothérapie

Auteur	No. de Patients	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRT
Carrion 2008	6	9	0,15	0,1
Morales 2008	5	6-27	0,1-0,97 (0,3)	< 0,1 – 1,08 *

* 1 patient avec augmentation transitoire du PSA

Carrion et al. J Urol 2008;179(supp 4):428

Morales et al. BJU Int 2008;103:62-64

TRT après Orchidectomie

Auteur	No. de Patients	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRT
Netto 2006 *	5	18 - 30	2,0 - 7,4	4,5 – 8,4

•PSA 7,4-12 en 1 patient: TRT interrompue et 20 mois après avec le PSA stabilisé, la TRT a été reprise (PSA < 10 – G 7 a 9 – Sans récurrence local ou metastase)

TRT après Traitements Multiples

Auteur	No. de Patients	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRH
Brawer 2004	1	14	Indétectable	Indetectable

PR (G 8) + Gosereline + Radiothérapie – TRT 16 mois après Gosereline

TRT chez les hommes avec ca de la prostate non traité (surveillance active)

Auteur	No. de Patients	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRT
Morgentaler 2011	13	3 - 34	0,6 – 15,5	0,9 – 9,2

TRH chez les hommes avec ca de la prostate non traité

- ❑ Age moyen: 58,8
- ❑ 6 en TRT avant le diagnostic du Ca
- ❑ Gleason - 6 chez 12 patients
- 7 chez 1 patient
- ❑ T a augmenté de 238 à 664ng/dl ($p < 0,001$)
- ❑ Le volume de la prostate n'a pas changé
- ❑ Le PSA a varié de $5,5 \pm 6,6$ à $3,6 \pm 2,6$ ng/ml ($p = 0,29$)
- ❑ Suivi moyen de 1 année et demi (1 a 8 ans)

TRT chez les hommes avec ca de la prostate non traité

- ❑ 2 patients avec biopsies de contrôle: sans Ca
- ❑ 2 patients avec biopsies de contrôle: sans Ca et seulement HGPIN
- ❑ 2 patients on eu une biopsie suggérant une progression de la maladie
 - ❑ 1 patient G6 → G7. Mais deux biopsies consecutives annuelles: G6
 - ❑ 1 patient G6 → G7 (1 /12 fragments) . Decidé pour PR . AP G6. Ça c'est arrivé 8 ans après la première biopsie

Type de Traitement	N de Patients	Suivi (mois)	PSA augmenté
Prostatectomie Radicale	179	8 – 132	1
Brachythérapie	31	18 - 38	0
Radiothérapie	11	6 - 27	0
Orchidectomie	5	18 - 30	1 - 0
Traitements Multiples	1	14	0
Surveillance active	13	3 - 34	0
Total	240	3 - 132	1

Et alors, peut on remplacer la
testostérone après un cancer de la
prostate ou cela constitue-t-il toujours
une contreindication ??

International Consultation on Sexual Medicine

Paris, 10-13 July 2009

Committee 14

Endocrine Aspects of Men Sexual Dysfunctions

Chairmen: *J Buvat, M Maggi*

Members: *A Morgentaler, C Schulman, M Zitzmann*

L Gooren, A Guay, J Kaufman, HM Tan, LO Torres, A Yassin

Buvat J, Maggi M, Gooren L, Guay A, Kaufman J, Morgentaler A, Schulman C, Tan HM, Torres LO, Yassin A. Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions.

J Sex Med 2010;7:1627-1656

Recommendation 19.

Testosterone Therapy after treatment for prostate cancer

- ❑ Men successfully treated for prostate cancer and suffering from confirmed, symptomatic hypogonadism are candidates for TRT, after a prudent interval, if there is no evidence of residual cancer.
- ❑ The risks and benefits must be clearly understood by the patient and the follow-up must be particularly careful.
- ❑ Safety data are limited, but early reports are reassuring. However, the clinician must exercise caution together with adequate knowledge of the advantages and drawbacks of androgen therapy in this situation.

Effect of Testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry

Morales A. 2011 BJU International

- ❑ Augmentation légère du PSA après longue période de traitement
- ❑ élévation rapide du PSA seulement après 36 mois. Il a rapidement baissé après l'arrêt de la TRT et est resté bas jusqu'à la réinitiation de la TRT
- ❑ Accélération immédiate de la vitesse du PSA chez un homme d'âge moyen
- ❑ élévation rapide du PSA après introduction de la TRT. CaP aux biopsies. Deux biopsies préalablement négatives

Conclusions

- ❑ L'affirmation historique qu'un traitement par testostérone provoque le cancer de la prostate n'a pas de base scientifique convaincante.
- ❑ Récidive ou aggravation du cancer très faible parmi les 240 cas étudiés de Thérapie de Remplacement par la Testostérone.
- ❑ Les études suggèrent que le TRT est sûre et efficace chez les hommes hypogonadiques souffrant d'un cancer de la prostate traité ou non.
- ❑ D'autres études avec plus grands collectifs en double aveugle contre placebo sont nécessaires.

Current Clinical Trial: NCT00848497

- ☐ Approuvé par la FDA
- ☐ En double aveugle contre placebo
- ☐ TRT chez des hommes hypogonadiques débutant trois mois après une prostatectomie radicale.
- ☐ **Critères d'inclusion:**
 - PR avec préservation bilatérales des faisceaux neuro-vasculaires
 - Le nadir du PSA < 0.01 ng/ml à deux reprises à quatre semaines d'intervalle avant le traitement.
- ☐ **Critères d'exclusion:**
 - Niveau de Testosterone > 300 ng/ dl
 - Score du SHIM pré-opératoire < 17
 - Marges chirurgicales positives ou évidence de cancer de la prostate résiduel
 - Suspicion de maladie cliniquement avancée ou évidence de cancer de la prostate métastatique.
 - Score de Gleason primaire > 3 ou secondaire > 4 à l'étude anatomopathologique finale.

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848497>

A méditer:

Abraham Morgentaler

**“Les survivants ne sont pas les plus
forts,**

**Les survivants ne sont pas les plus
intelligents,**

**Les survivants sont ceux qui arrivent à
s’adapter aux changements”.**

Charles Darwin