

# **Testostérone et cancer de la prostate: la fin d'un mythe?**

**Jacques Buvat, CETPARP, Lille, France**

**Troisième congrès du Groupe d'Etudes sur la  
Ménopause et le Vieillissement Hormonal**

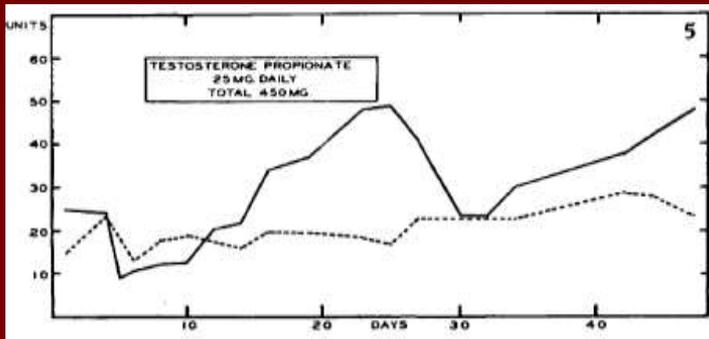
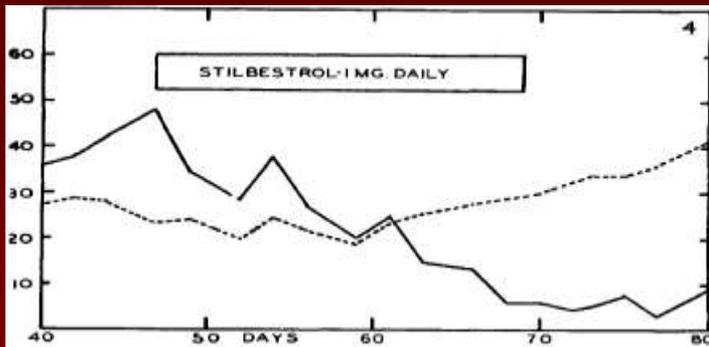
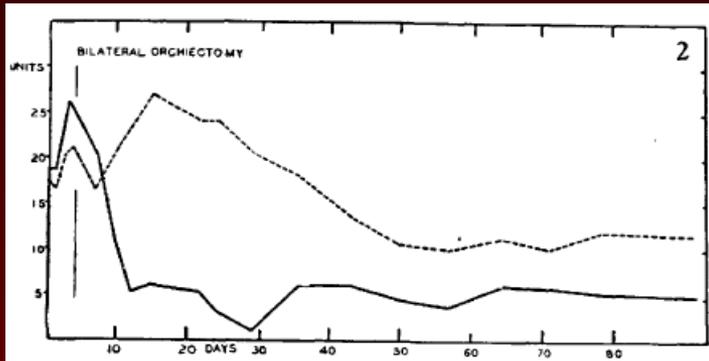
**Lyon, 24 Novembre 2012**

# 1941: La testostérone est dangereuse pour la prostate



Scott, Huggins et Hodge

# Huggins et Hodge 1941: effets de la castration, des oestrogènes et de la testostérone sur les phosphatases dans le cancer prostatique métastasé



□ Première démonstration de l'androgéno-dépendance du CaP évolué

□ Base:

- du traitement par castration chimique ou chirurgicale
- de la contrindication de la testostérone en cas de CaP
- concept de responsabilité de la testost. dans genèse et/ou croissance du CaP
- Réticence / traitement substitutif par T chez l'homme vieillissant

# Prévalence des foyers de cellules néoplasiques dans la prostate selon l'âge

Autopsies systématiques après décès d'origine traumatique

Age (ans)	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Sakr et al USA 1994	2%	29%	32%	55%		64%
Sanchez-Chapado Espagne, 2003	3.6%	8.8%	14.3%	23.8%	31.7%	33.3%

**De nombreuses observations cliniques semblent en contradiction avec l'hypothèse d'un rôle causal ou aggravant de la testostérone dans le cancer de la prostate, hormis dans ses formes très évoluées**

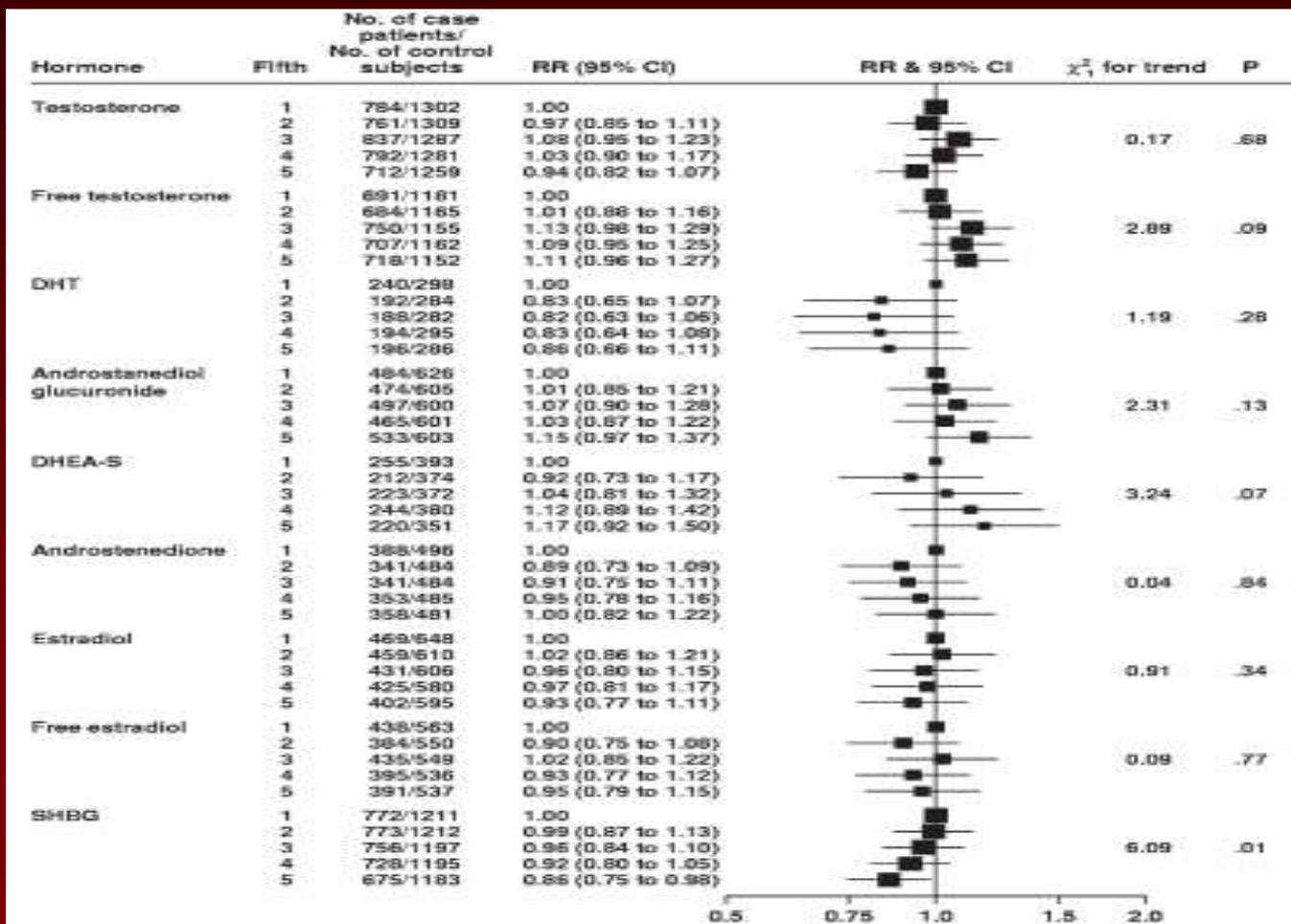
**Les années 2000: croisade pour la fin du mythe des risques prostatiques, et l'abandon des contraindications?**

# Les taux des 6 principaux androgènes circulants ne prédisent pas le risque futur de CaP

## Analyse poolée de 18 études prospectives

Quintiles croissants des taux de chacune des 9 hormones

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group 2008 (L2):

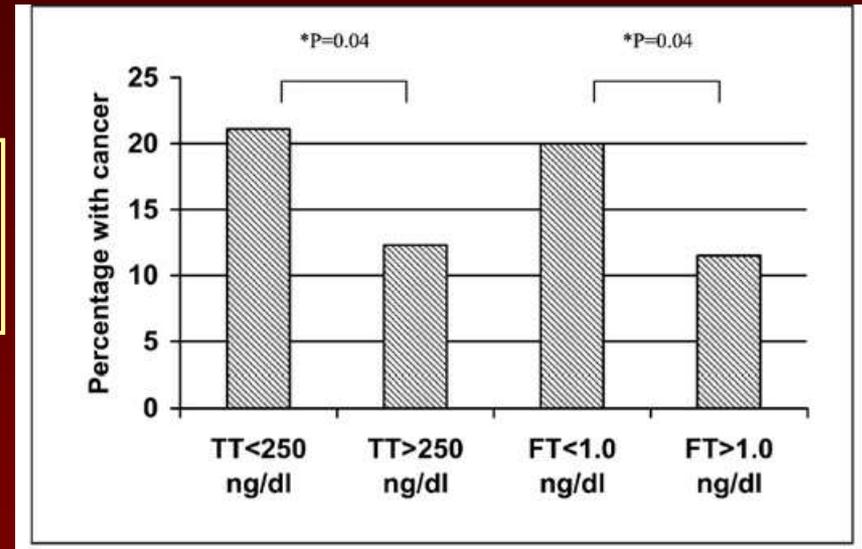


Aucune des 9 hormones ci-dessus, y compris la testostérone, ne prédit le risque de cancer de la prostate

# En cas de dosage de testostérone avant une biopsie prostatique:

- ❑ C'est un taux bas de testostérone totale ou libre qui est prédictif de cancer (*Morgentaler et Rhoden 2006, Garcia et al 2011, Mearini et al 2011*)

Morgentaler et Rhoden, 245 biopsies chez hommes avec TT < 300 ng/dl  
Pourcentage de cancers selon taux T



- ❑ Particulièrement au cours de la surveillance des Néoplasies Prostatiques Intra-épithéliales de haut grade (*Garcia et al 2012*)

# En cas de cancer prostatique, un taux bas de test. est prédictif d'une plus grande agressivité:

- ❑ **Score de Gleason (grade histologique ) plus élevé** (*Schatzl 2001, Massengill 2003, Imamoto 2005, Issom-Batz 2005, Yamamoto 2007, Yano 2007, Albisini 2012, Botto 2012, Dai 2012, Porcaro 2012* )
- ❑ **Stade plus avancé (extension, ganglions, métastases) lors de la découverte** (*Teloken 2005, Kratzik 2011, Kim 2012, Schnoeller 2012*)
- ❑ **Risque de récurrence plus élevé** (*Yamamoto 2007, Rodder 2012, Salonia 2012*)
- ❑ **Survie moindre** (*Ribeiro et al 1997*)
- ❑ **Taux intraprostatiques DHT plus bas chez les hommes avec cancer de haut grade** (*Nishimaya et al 2006*).

# **Meta-Analyse de 51 essais en double insu contre placebo de traitement substitutif par la testostérone: pas d'augmentation significative des évènements indésirables prostatiques**

*(Fernandez-Balsells et al 2010)*

	<b>Risque Relatif</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%</b>
<b>PSA &gt; 4 ng/ml</b>	<b>1.22</b>	<b>0.67-2.21</b>
<b>↑ du PSA &gt; 1.5 ng/ml</b>	<b>1.56</b>	<b>0.87-2.80</b>
<b>Biopsie prostatique</b>	<b>3.82</b>	<b>0.97-15</b>
<b>Cancer prostatique</b>	<b>0.79</b>	<b>0.28-2.28</b>
	<b>Différence moy. pondérée (mg/dl)</b>	
<b>Augmentation moy. du PSA</b>	<b>0.10</b>	<b>-0.01-0.21</b>

**Pas d'augmentation significative du risque relatif de cancer**

# Effets du traitement par la testostérone dans une population à risque élevé de CaP

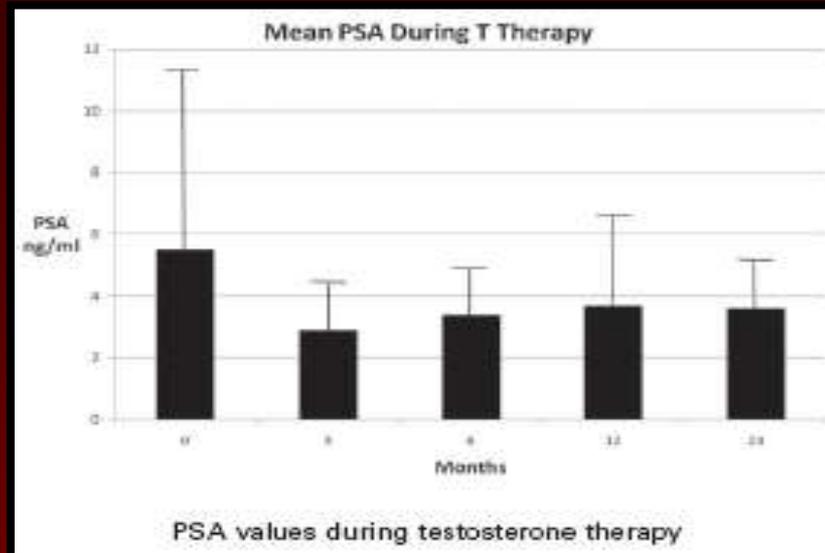
*(Rhoden et Morgentaler 2003)*

- ❑ **Traitement substitutif chez 25 hommes avec néoplasie prostatique intra-épithéliale de haut grade (PIN) souffrant de déficit en T symptomatique**
- ❑ **Risque de développer un cancer prostatique invasif en cas de PIN : 25% à 3 ans (*Lefkowitz et al 2002*)**
- ❑ **Après 12 mois de traitement substitutif, un seul cancer clinique est diagnostiqué**

# Traitement par la testostérone chez 13 hommes avec cancer de la prostate non traité

(Morgentaler et al, 2011)

- ❖ Etude rétrospective
- ❖ 13 hommes avec déficit symptomatique, âge moyen 58.8 ans, sous surveillance active pour CaP
- ❖ Traitement par T en moyenne pendant 2.5 ans
- ❖ T sérique 2.38 ng/ml en base, 6.64 sous traitement
- ❖ Pas d'augmentation du volume prostatique moyen
- ❖ Pas d'augmentation PSA



- ❖ moyenne 2 biopsies de suivi / patient
- ❖ suspicion d'aggravation sur 2 biopsies: non confirmé par re-biopsie et prostatectomie rad.

## Effets du traitement substitutif par la testostérone chez des hommes traités de façon curative d'un CaP souffrant de déficit symptomatique en testostérone

Treatment of prostate cancer	études	patients	Suivi (mois)	Récidive clinique PSA	
Prostatectomie radicale (1-6)	6	185	2970 + étude 1	0	1
Curithérapie ou radiothérapie (5,7-9)	4	55	2373	0	0
<b>Tous traitements</b>	<b>9</b>	<b>240</b>	<b>5343 + étude 1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

1: Kaufman et Graydon 2004, 2: Argawal et Oefelein 2005, 3: Khera et al 2007, 2008, 4. Nabulsi et al 2008, 5. Davilla et al 2008, 6. Isbarn et al 2010, 7. Sarosdy 2007, 8. Morales et al 2009, 9. Pastuszak et al 2012

# Ces données vont donc à l'encontre d'un risque élevé:

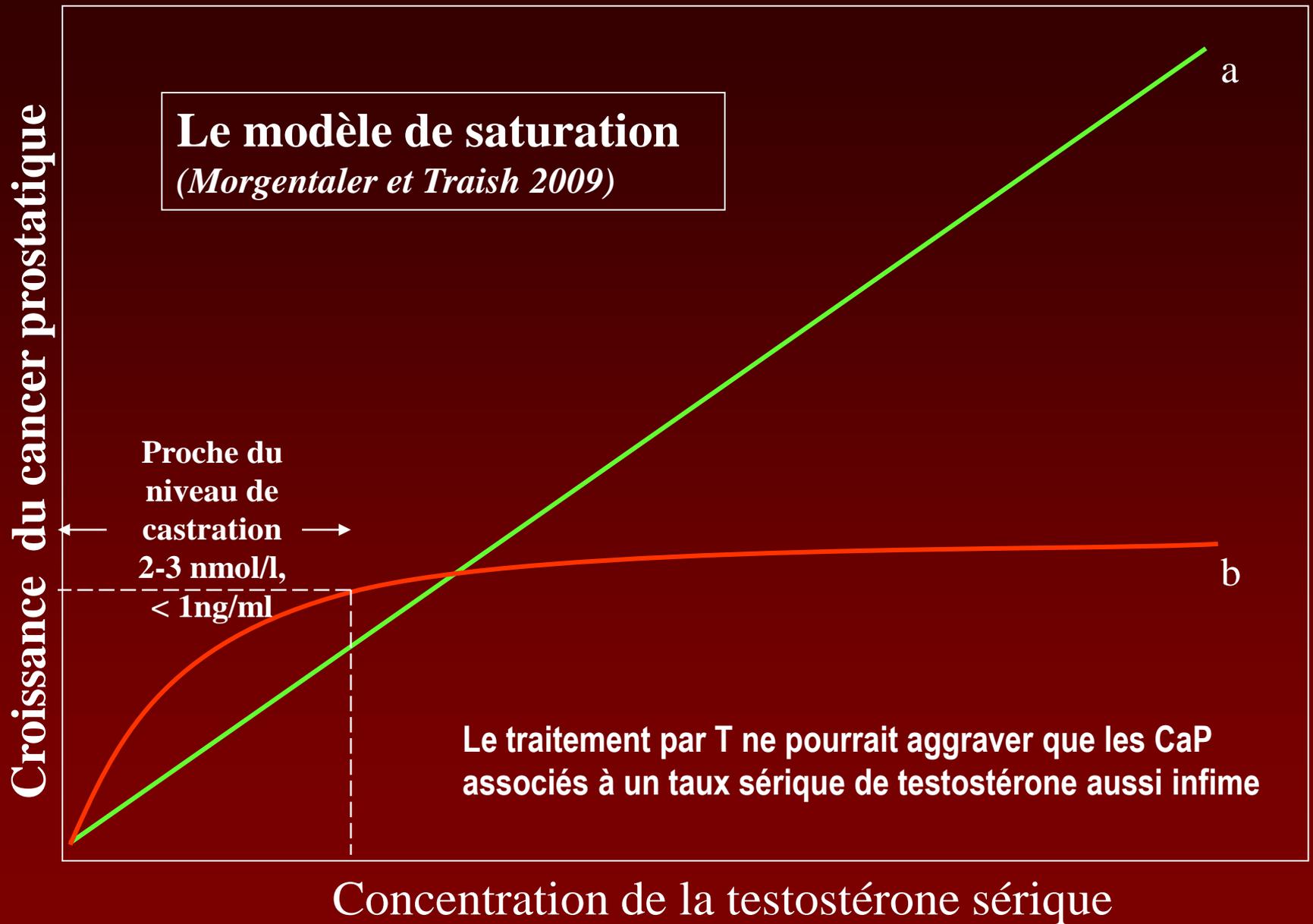
- ❑ De développement d'un cancer de la prostate au cours d'un traitement substitutif par la testostérone
- ❑ De progression de lésions pré-cancéreuses ou de cancers latents ou peu évolués
- ❑ De récurrence d'un cancer de prostate localisé après traitement supposé curatif

# **Il ne fait pourtant aucun doute que la prostate est un organe T-dépendant**

- ❑ Sans T (hypogonadisme primaire), la prostate ne se développe pas**
- ❑ En cas de CaP évolué, supprimer la T le fait régresser, la laisser réaugmenter le stimule de nouveau**
- ❑ Le flare-up initial des agonistes de la LHRH induit parfois des poussées évolutives majeures, mortelles**
- ❑ L'administration continue d'inhibiteurs de la 5 $\alpha$  réductase diminue l'incidence du CaP**
- ❑ Comment peut-on expliquer ces contradictions?**

# La concentration intra prostatique des androgènes serait peu influencée par les variations des androgènes circulants *(Marks et al 2006)*

- 40 men, 44-78 ans, DT symptomatique (TT < 3 ng/ml)
- 150 mg enanthate T or placebo IM ttes les 2 semaines
- Biopsies prostatiques en base et à 6 mois
- T sérique moyenne: 2.82 en base, 6.4 ng/ml à 6 mois
- **A 6 mois pas changement significatif dans le groupe T:**
  - Des taux tissulaires de T et DHT, suggérant une captation prostatique minime des androgènes circulants
  - De l'histologie prostatique
  - Des marqueurs tissulaires de prolifération cellulaire (dont RA)
- **Petits foyers de CaP chez 2 hommes sur 21 dans le groupe T et 4 sur 19 dans le groupe placebo.**

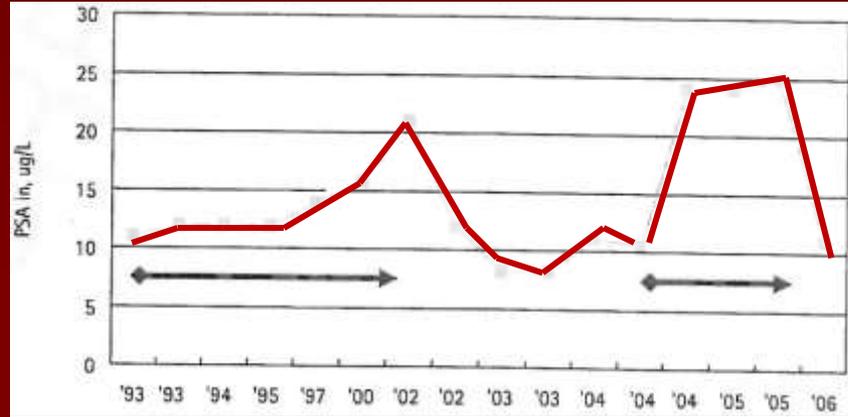
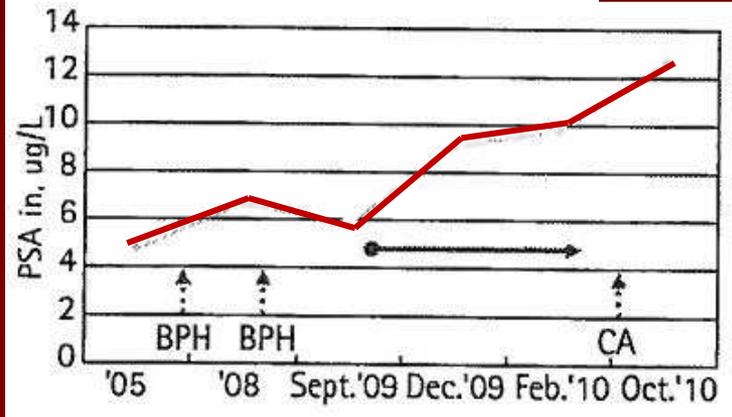
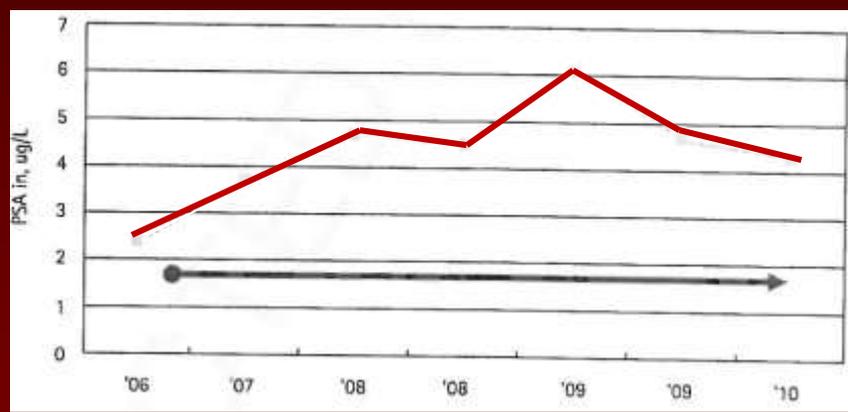
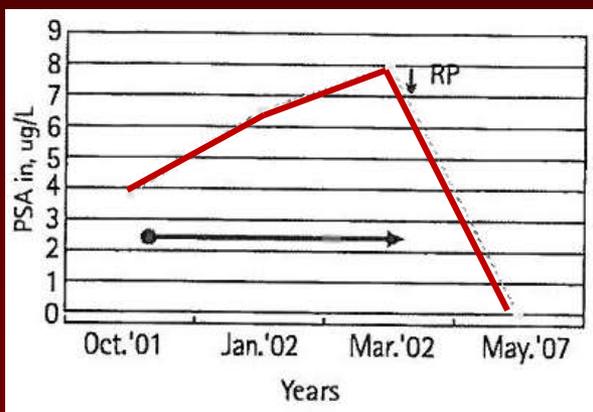


# **Un pavé dans la mare**

## **Le retour du balancier?**

# Les effets de l'administration de testostérone aux hommes avec CaP sont imprévisibles (*Morales 2011*)

- 7 hommes 54-84 ans, DT (8.3-9.8 nmol/l) symptomatique et CaP non traité, bas grade 6/7, mis sous T,
- ↑ **significative PSA 4/7**, parfois tardive. Arrêt T 3 fois



# Quelques autres études viennent contredire l'hypothèse d'un niveau de saturation très bas

*(Svatek et coll 2008)*

- ❑ Injection de testostérone à des hommes avec taux basal moyen de 3.6 ng/ml, avant biopsie prostatique
- ❑ L'amplitude de l'augmentation du PSA suite à l'injection est hautement prédictive de cancer à la biopsie

**Le niveau de saturation du récepteur androgénique est probablement plus élevé que le taux de 2-3 nmol/l, < 1ng/ml estimé par Morgentaler et Traish**

# Trois études récentes tendent à conforter l'hypothèse d'un seuil de saturation, mais à un niveau possiblement plus élevé

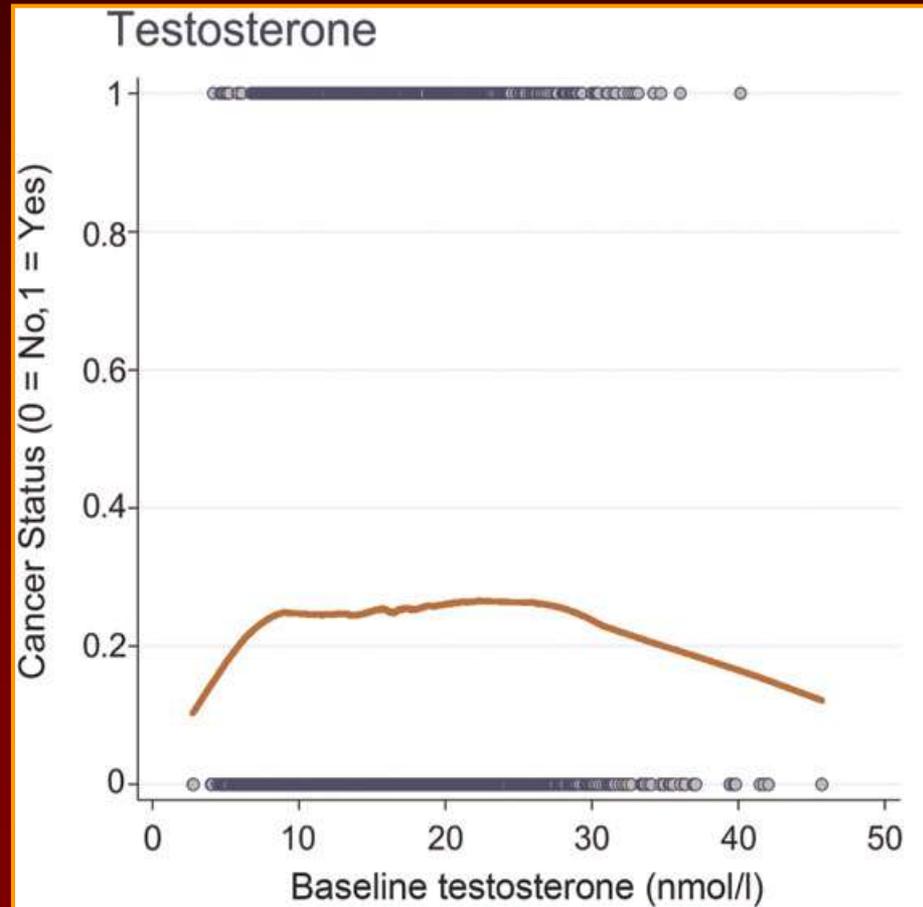
---

- **Le taux circulant du PSA n'est corrélé au taux de la testostérone que jusque un niveau seuil, au-delà duquel ce marqueur n'augmente plus**
  - **Niveau de saturation  $\leq 8-10$  nmol/l = 2.3-2.88 ng/ml dans une population de 2300 hommes consultant pour dysfonction sexuelle (*Corona et al 2010*)**
  - **Niveau de saturation  $\leq 10.4$  nmol/l = 3 ng/ml dans une population de 257 hommes avec CaP (*Gacci et al 2010*)**

# Evaluation prospective du risque de CaP en fonction du taux de testostérone sérique

(4073 † >50 ans, suivis 4 ans, bras placebo étude REDUCE, Muller 2012)

- ❖ Pas de corrélation T- incidence CaP dans l'ensemble de la population
- ❖ Corrélation significative dans la sous-population avec testostérone basale <10 nmol/l
- ❖ L'association T-CaP semble donc « saturable » comme dans le modèle de saturation
- ❖ Le niveau de saturation se situerait vers 7 nmol/l, 2 ng/ml



**A défaut d'augmenter le risque de cancer prostatique, la testostérone n'aurait-t-elle pas un impact négatif sur la pathologie prostatique bénigne?**

- **Hypertrophie bénigne de la prostate (HBP)?**
- **Troubles urinaires du bas appareil (TUBA)?**

**Prostate Adverse Events associated with testosterone therapy in men  $\geq 45$  years:**

**Meta-Analysis of 19 randomized, placebo-controlled trials**

*(Calof et al 2005)*

	<b>AEs rate/1000 patient-years Testosterone</b>	<b>AEs rate/1000 patient-years Placebo</b>	<b>Pooled Odd Ratio</b>	<b>95% Confidence Interval</b>
<b>↑ IPSS score</b>	<b>5.5</b>	<b>2.8</b>	<b>1.19</b>	<b>0.46-2.52</b>
<b>Urinary retention</b>	<b>2.2</b>	<b>0</b>	<b>1.19</b>	<b>0.40-2.44</b>
<b>PSA <math>\geq 4</math> or <math>\uparrow \geq 1.5</math></b>	<b>57.1</b>	<b>41.6</b>	<b>1.19</b>	<b>0.67-2.09</b>
<b>Prostatic biopsy</b>	<b>38.7</b>	<b>2.8</b>	<b>1.87</b>	<b>0.84-4.15</b>
<b>Prostate cancer</b>	<b>9.2</b>	<b>8.3</b>	<b>1.09</b>	<b>0.48-2.49</b>
<b>All prostate events</b>	<b>112.4</b>	<b>55.7</b>	<b>1.78 **</b>	<b>1.07-2.95</b>

# Les études interventionnelles sont en faveur d'un effet bénéfique modéré de la T

- Parmi 11 études ouvertes d'administration de testost.
  - Aucune ne rapporte d'aggravation des TUBA ou d'une HBP
  - 6 fois amélioration significative des paramètres urinaires, dont l'IPSS lorsque disponible (*Perchersky 2002, Kalinchenko 2008, Karazindi-Yanoglu 2008, Haider 2009, Amano 2010, Saad 2012*)
  - 5 fois pas d'amélioration significative (*Franchi 1978, Holmäng 1993, Kenny 2001, Saad 2008, Takao 2009*)
  
- Une seule étude randomisée en double insu contre placebo (*Shigehara et al 2011*):
  - ↓ significative IPSS
  - ↑ significative de la débimétrie

# Les études prospectives de cohorte suggèrent que des taux élevés d'androgènes auraient plutôt un effet préventif

## □ Kristal et al 2008:

- prospective, placebo arm of Cancer Prevention trial
- High T and E2, as T/17beta diol glycuronide ratio associated with reduced subsequent BPH risk

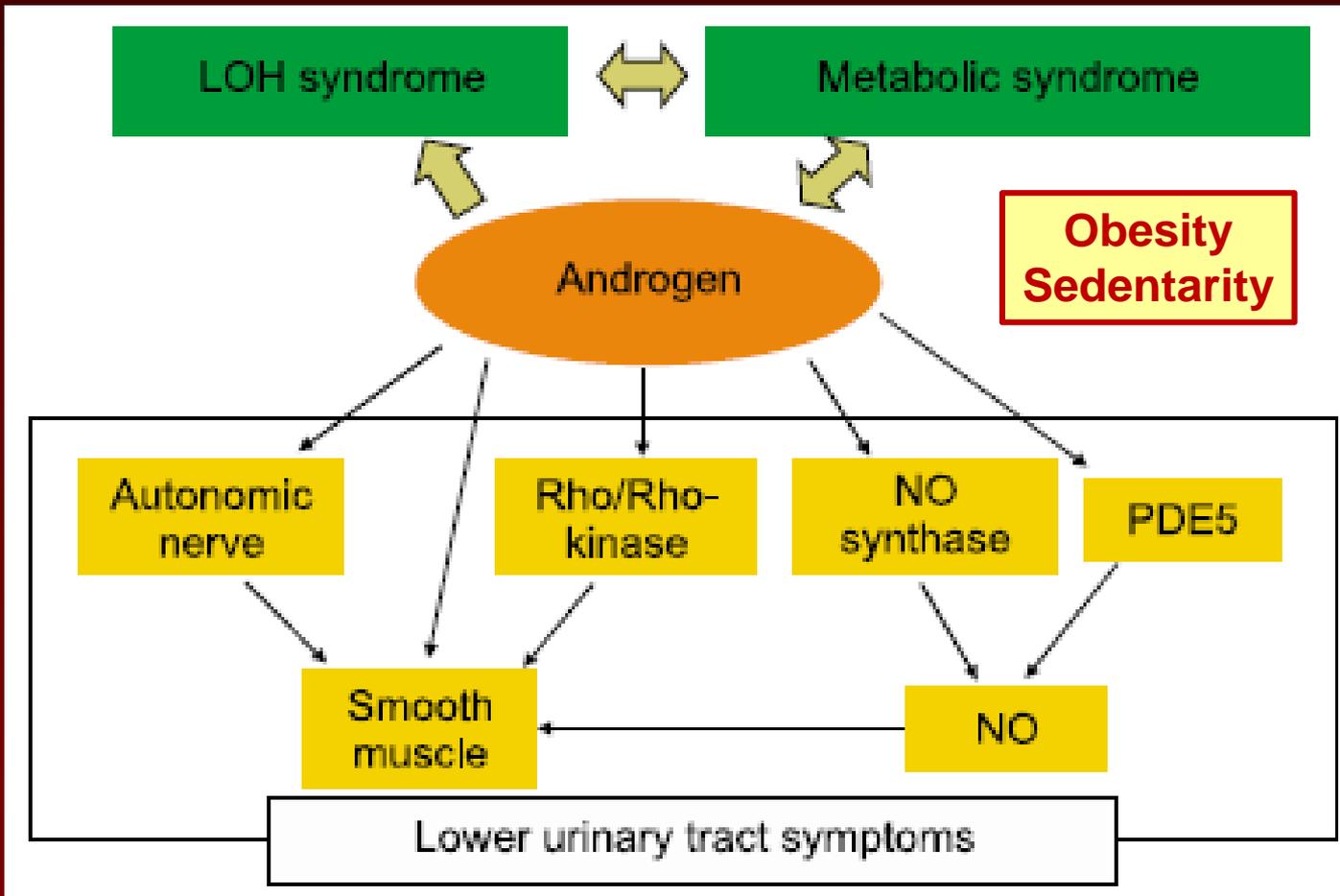
## □ Trifiro et al 2010:

- Rancho Bernardo Study
- Men with higher midlife levels of T/DHT and bioavailable T associated with decreased 20 years risk of LUTS

## □ Both studies support an inverse relationship of T with BPH/LUTS, and decreased activity of 5 alpha reductase

# Impacts potentiels de la testostérone sur les fonctions du bas appareil urinaire

(Shigehara et coll 2011)



# Conclusions

- ❑ **Le risque d'induire un CAP ou de faciliter la progression d'un tel cancer latent ont été exagérés. Les données disponibles sont rassurantes chez les hommes qui ne présentent pas de cancer clinique avant traitement**
- ❑ **Il faut rester extrêmement prudent chez les hommes qui présentent un CaP, même apparemment latent, ou ont été traités pour CaP. Les données disponibles sont beaucoup trop limitées.**
- ❑ **Seules des études randomisées, en double-insu contre placebo, portant sur des nombres de patients et une durée suffisante, et dont les principaux critères d'évaluation seront centrés sur la tolérance prostatique permettront de donner une réponse définitive**

# **Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment**

**J Buvat, M Maggi, A Guay, L O Torres, on  
behalf of the Standard's Committee of the  
International Society for Sexual Medicine**

**Journal of Sexual Medicine, publication on  
line of 13 September 2012**

# Sécurité prostatique: Recommandation 16

- ❑ Historiquement, l'administration d'androgènes a été absolument contraindiquée chez les hommes suspects de, ou avec ATCD, de cancer de la prostate
- ❑ Ce domaine fait l'objet d'une réévaluation permanente. Il n'existe pas de preuve convaincante que le traitement par la T induise le cancer de la prostate ou sa progression chez l'homme non castré.
- ❑ Le traitement par la T reste contraindiqué chez l'homme avec preuve de cancer de la prostate jusqu'à ce qu'on dispose de plus de preuves de sa sécurité
- ❑ Les hommes > 45 ans avec DT doivent être informés avant traitement des bénéfices du traitement par la T, des limites des connaissances sur sa sécurité prostatique, et du fait que les données actuelles sont rassurantes en l'absence de CaP clinique avt trt

## **Recommandation 17**

### **Traitement par la testostérone après traitement d'un cancer de la prostate**

- Les hommes traités avec succès d'un CaP et souffrant d'un DT confirmé et très symptomatique peuvent être candidats à un traitement par la testostérone, après un intervalle de précaution dépendant du type de traitement du cancer, s'il n'existe plus de tissu cancéreux, si la tumeur initiale était enclose dans la glande prostatique, et si le score de Gleason n'était pas élevé. Ceci doit être une décision très individualisée.**

# Recommandation 17

## Traitement par la testostérone après traitement d'un cancer de la prostate. Suite

- ❑ Les risques et bénéfices doivent être compris clairement par le patient, et le suivi doit être particulièrement soigneux. Un consentement éclairé doit être obtenu.
- ❑ Les données de sécurité sont limitées. Le clinicien doit être prudent, et doit avoir une connaissance suffisante des avantages et des risques du traitement androgénique dans cette situation.
- ❑ L'établissement d'un registre international incluant tous les hommes avec antécédent de cancer de la prostate qui reçoivent un traitement par la testostérone est fortement recommandée.