

Traitement de substitution de testostérone (TRT) et effet sur la prostate

Luiz Otávio Torres

Président de la ISSM - International Society of Sexual Medicine

Directeur de Relations Internationales de la SBU (Société Brésilienne d'Urologie)

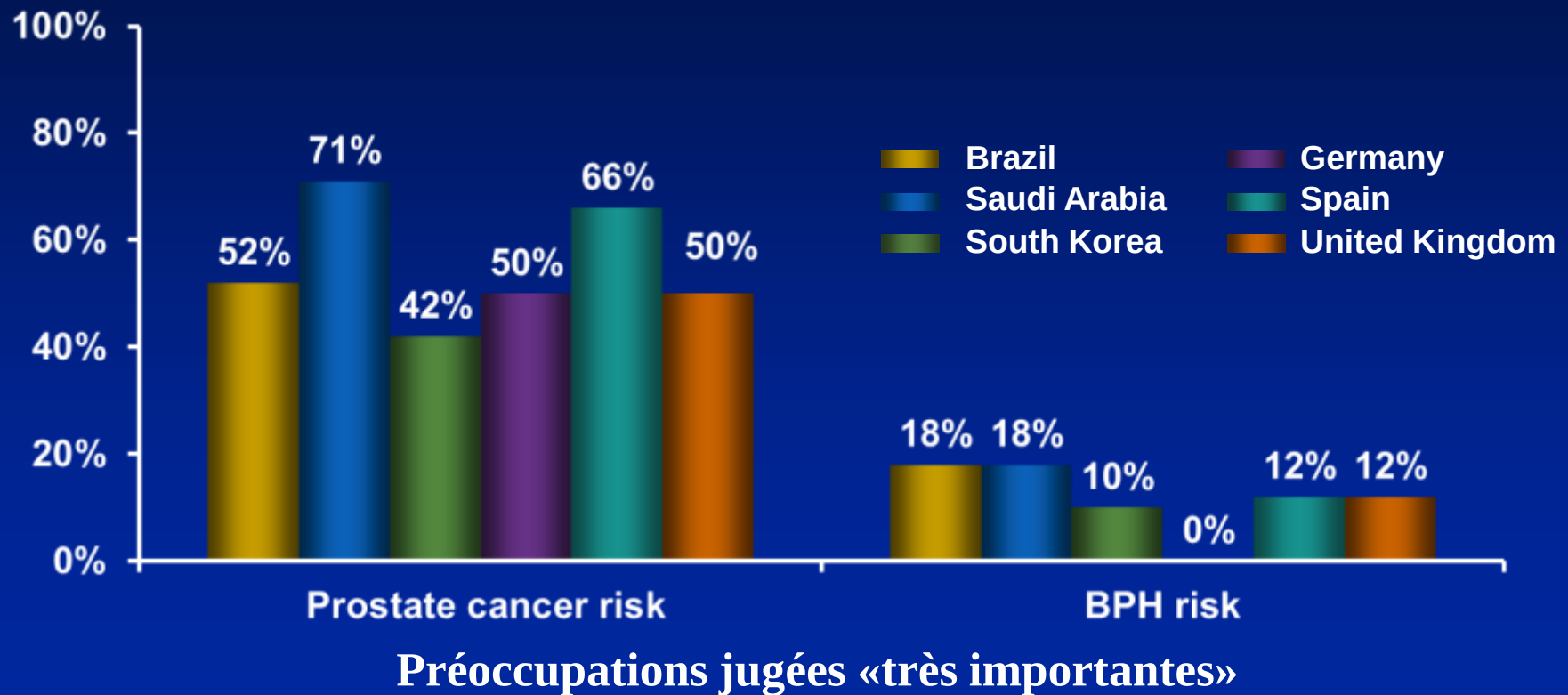
Premier Secrétaire de la SBU

Professeur d'Urology au Centro Universitário UniBH, Belo Horizonte

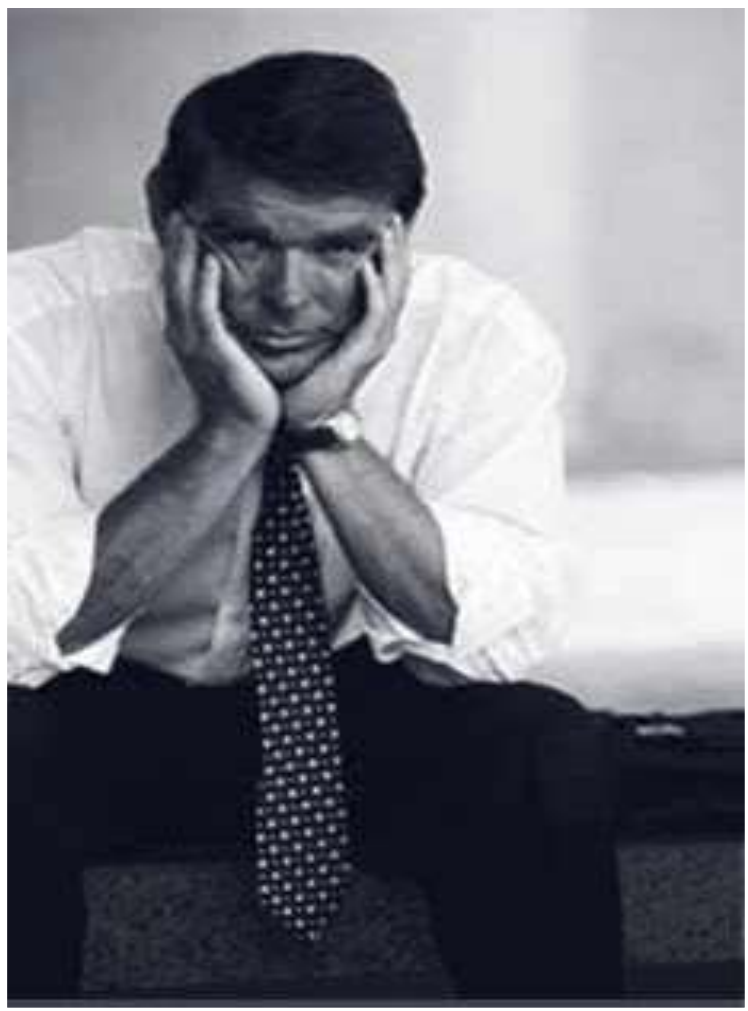
Membre Fondateur de la Société Francophone de Médecine Sexuelle (SFMS)

Préoccupations des médecins concernant le traitement de testostérone

- Enquête auprès de médecins multinationaux sur le traitement de testostérone: le risque de cancer de la prostate est la principale préoccupation des médecins



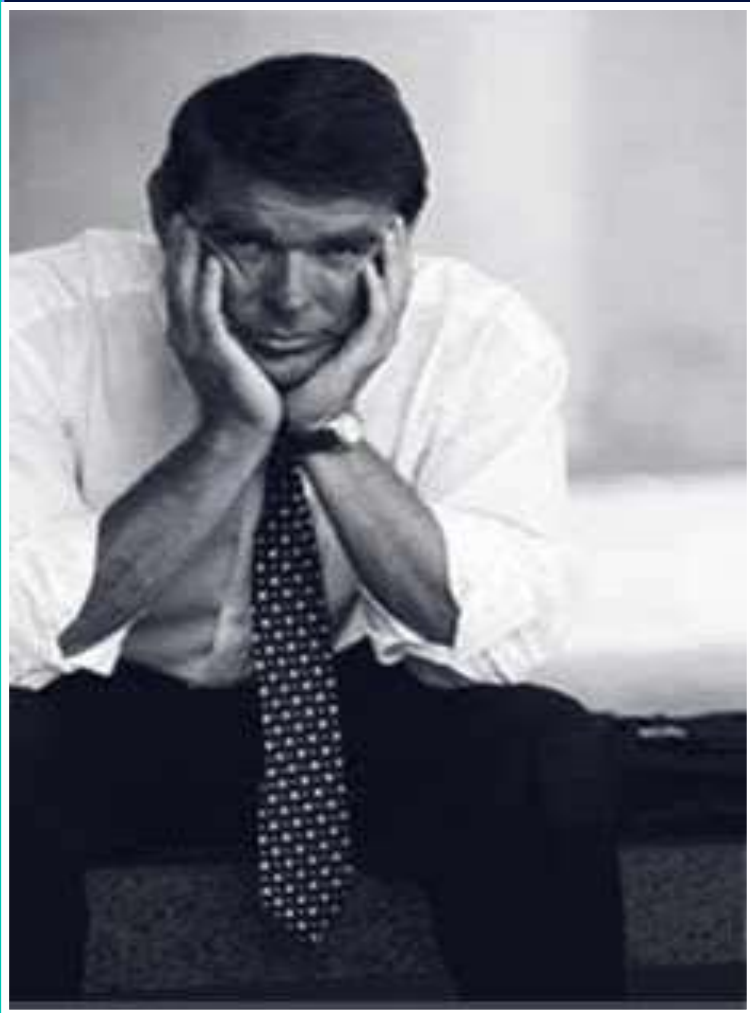
Fondement historique des préoccupations



En 1941, Huggins & Hodges ont rapporté:

- Réduire la T au niveau des castrats a provoqué une régression du cancer de la prostate**
- L'administration de T exogène a provoqué la croissance du cancer de la prostate**

Fondement historique des préoccupations



En 1941, Huggins & Hodges ont rapporté:

- Réduire la T au niveau des castrats a provoqué une régression du cancer de la prostate - L'administration de T exogène a provoqué la croissance du cancer de la prostate

(basé sur un seul patient)

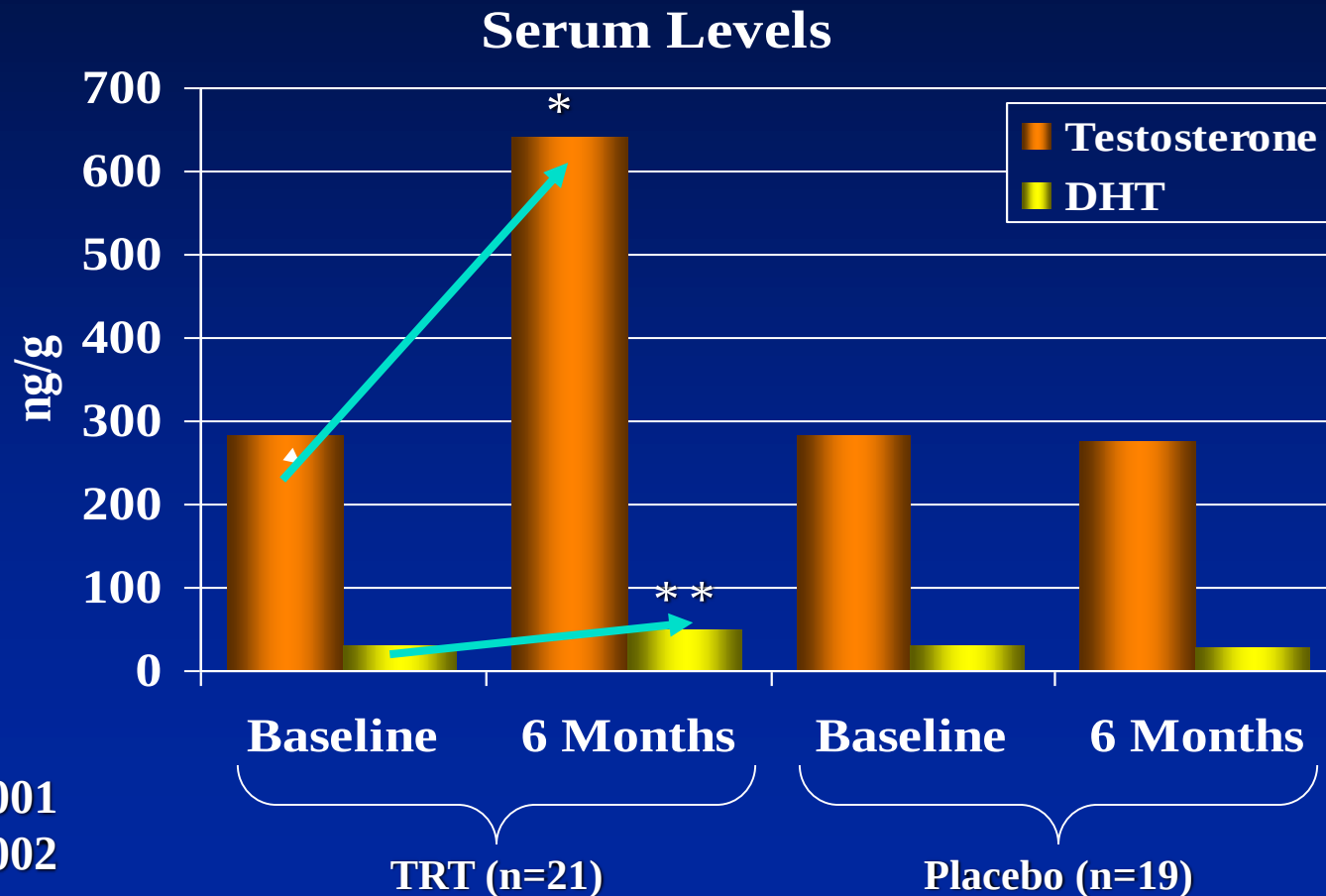
Effets du TRT sur le tissu prostatique d'hommes vieillissants avec un faible taux de testostérone

- ❑ Essai sur R, DA, CP: 44 hommes (44-78 ans)
- ❑ Critère d'inclusion: T <300 ng / dl

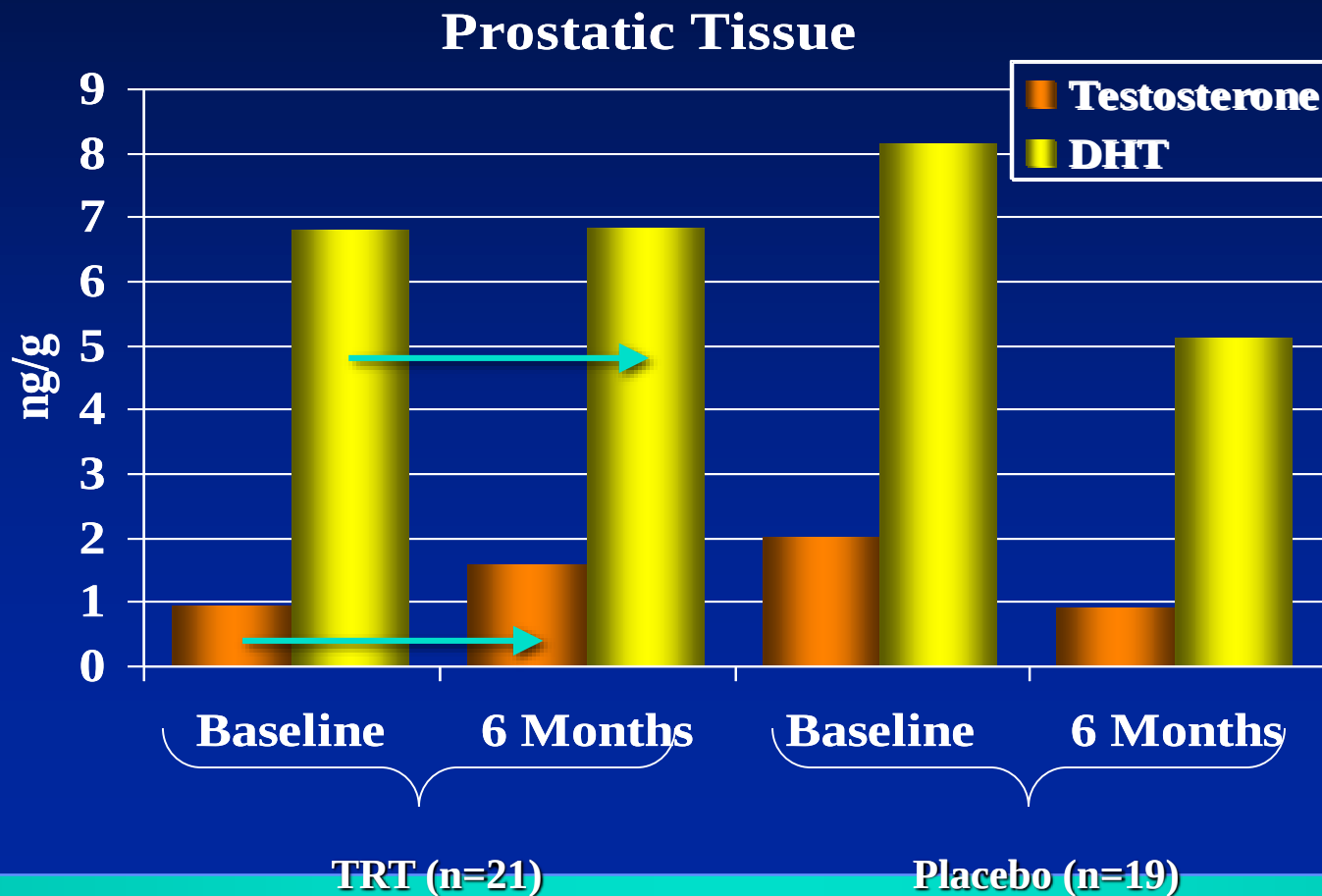
Symptômes d'hypogonadisme

- ❑ Assigné au hasard pour recevoir 150 mg de TE ou un placebo chaque 2 semaines X 6 mois
- ❑ Des biopsies de la prostate (12 fragments) ont été réalisées au départ et à 6 mois
- ❑ objectif primaire: changement sur 6 mois de la T & DHT sur la prostate

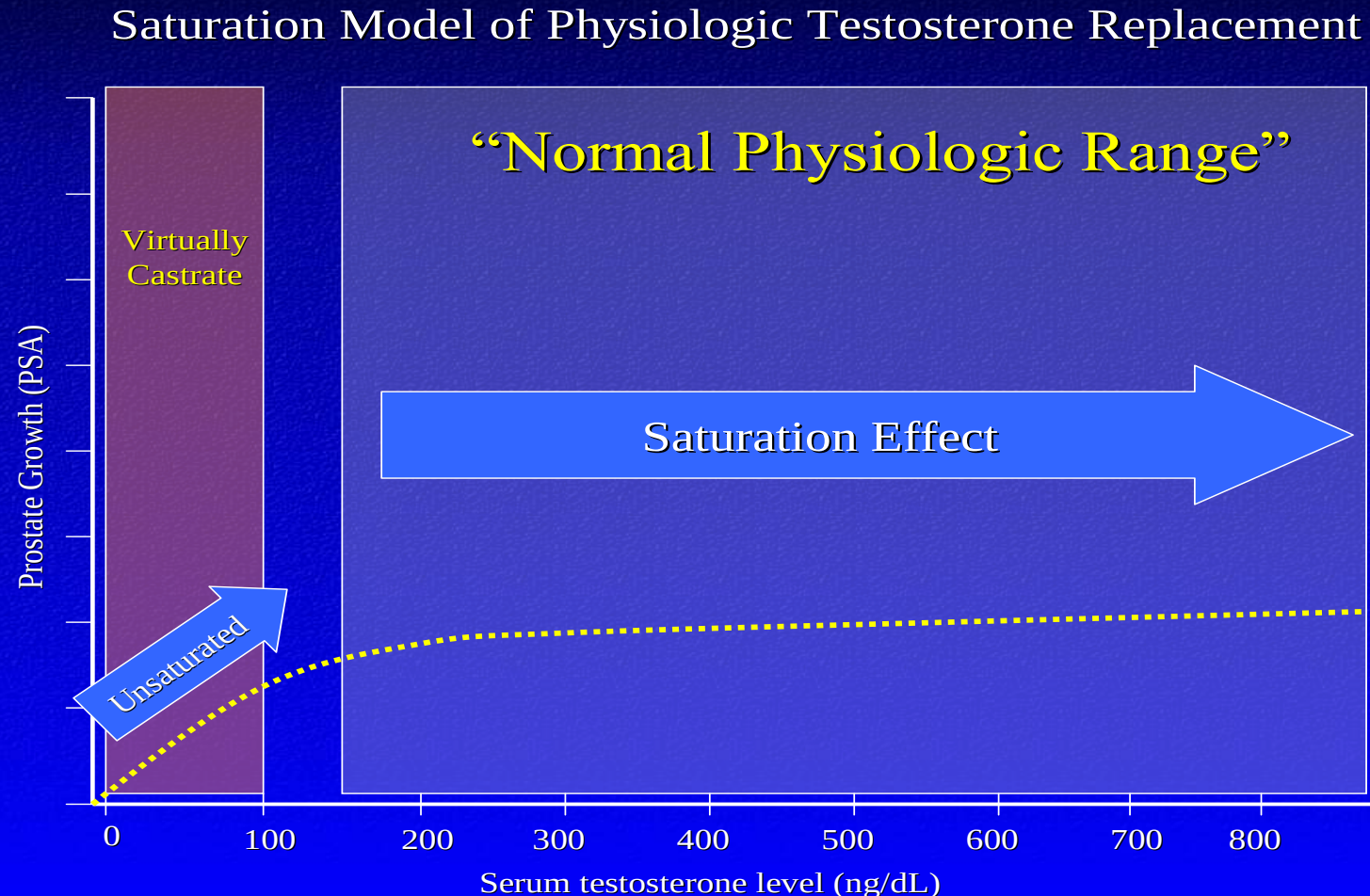
Effets du TRT sur le tissu prostatique d'hommes vieillissants avec un faible taux de testostérone



Effets du TRT sur le tissu prostatique d'hommes vieillissants avec un faible taux de testostérone



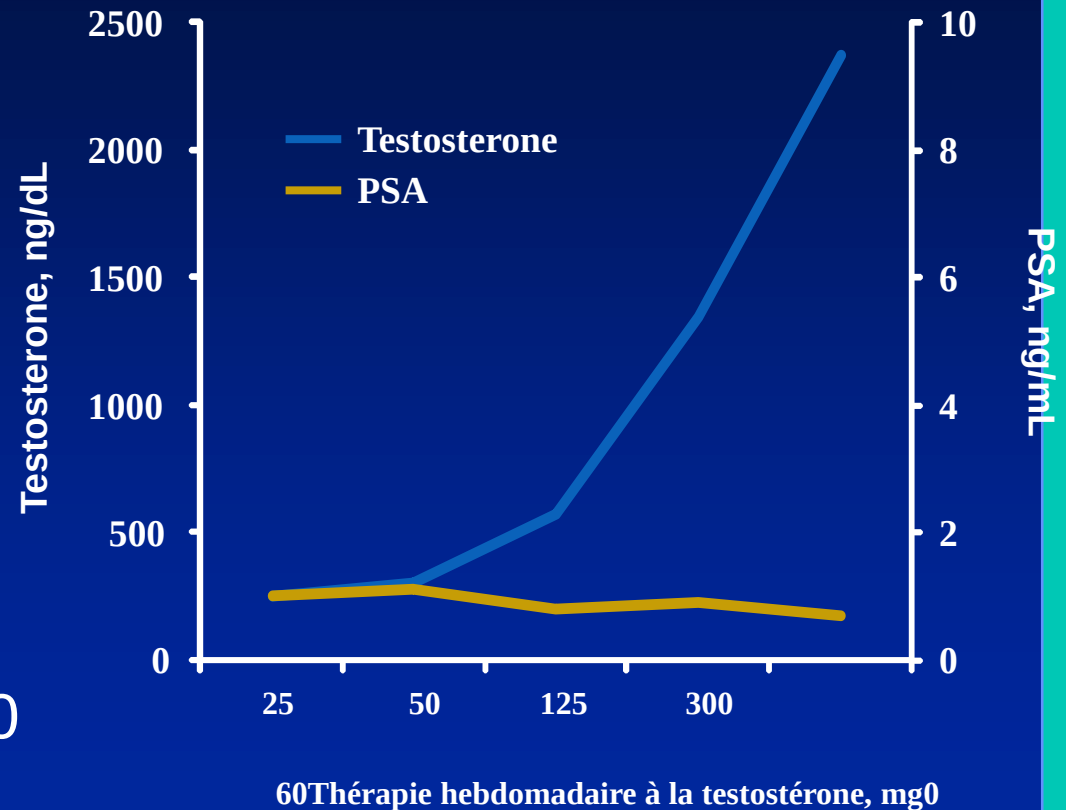
Modèle de saturation de la prostate



Morgentaler A, Traish AM. *Eur Urol.* 2008;55:310-320

PSA et administration supraphysiologiques de testostérone

- 600 mg de testostérone ou un placebo par semaine pendant 10 semaines
- Le PSA n'a pas changé de manière significative par rapport aux valeurs initiales malgré les taux de testostérone supraphysiologiques (> 2500 ng / dL)



Bhasin S et al. *N Engl J Med.* 1996;335(1):1-7.

Changes in Prostate Specific Antigen in Hypogonadal Men After 12 Months of Testosterone Replacement Therapy: Support for the Prostate Saturation Theory

Mohit Khera,^{*,†} Rajib K. Bhattacharya,[‡] Gary Blick,[§] Harvey Kushner,^{||} Dat Nguyen^{||} and Martin M. Miner[¶]

From the Scott Department of Urology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas (MK); University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas (RKB); Orla Medical LLC, Norwalk, Connecticut (GB); Auxilium Pharmaceuticals, Malvern, Pennsylvania (HK, DN); and Mirum Hospital Men's Health Center, Warren Alpert School of Medicine, Brown University, Providence, Rhode Island (MVM)

- 451 hommes hypogonadiques ont commencé une TRT pendant 12 mois
- Divisé en 2 groupes
 - Groupe A: Testostérone < 250ng / dl
 - Groupe B: Testostérone > 250ng / dl
- UNIQUEMENT dans le groupe A testostérone<250ng/dl
 - Le PSA est corrélé à la testostérone et à la testostérone libre
 - Augmentation significative du PSA après 12 mois de TRT

**Pas d'antécédant de
Cancer de la prostate**

**Risque élevé
(High grade P.I.N.)**

**TRT et risque pour
Cancer de la prostate**

**Cancer de la prostate
Traité**



**Pas d'antécédant de
Cancer de la prostate**

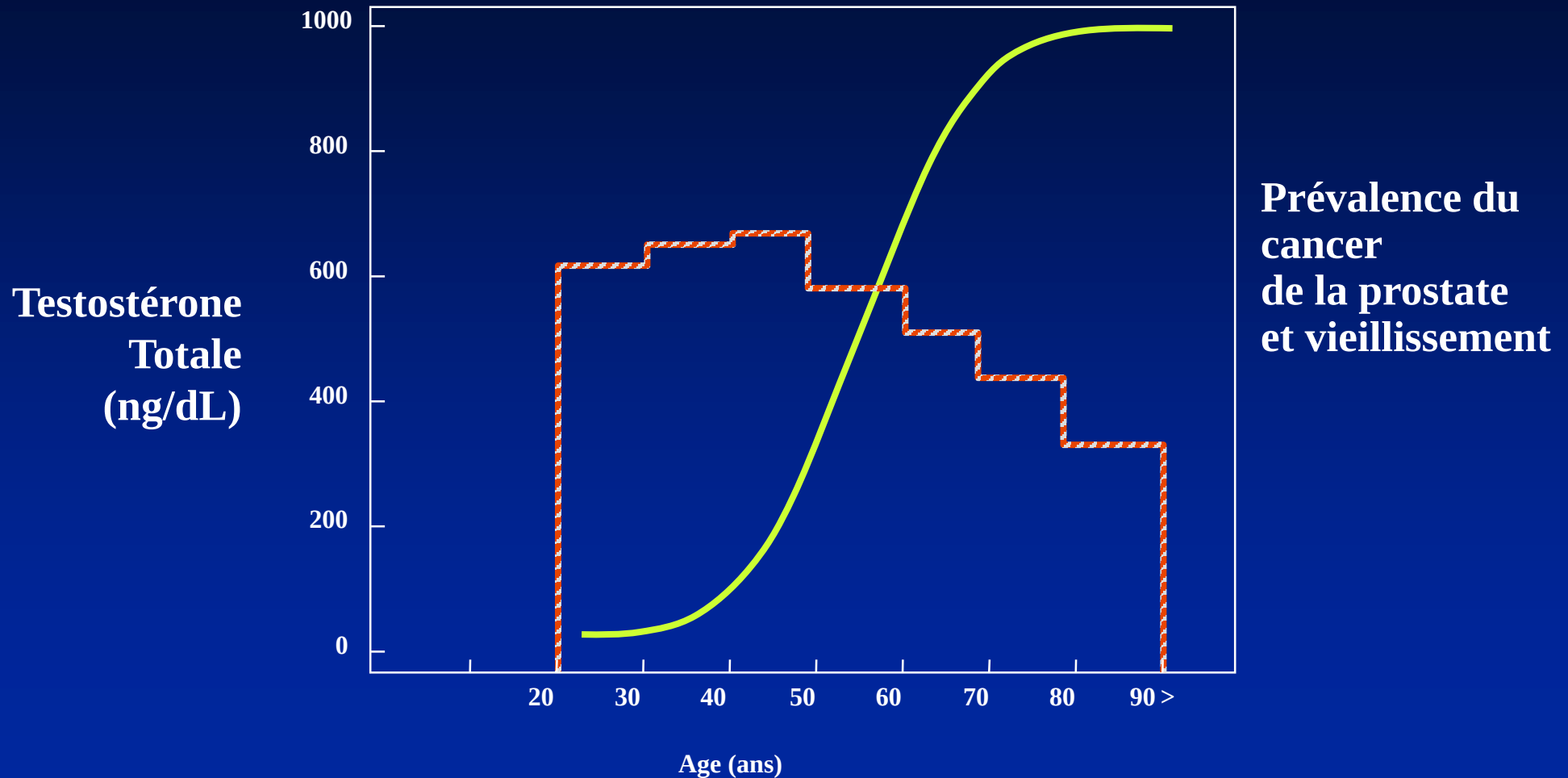
**Risque élevé
(High grade P.I.N.)**

**TRT et risque pour
Cancer de la prostate**

**Cancer de la prostate
Traité**



Relation inverse entre diminution du taux de testostérone et augmentation de la prévalence du cancer de la prostate avec le vieillissement



Incidence du cancer de la prostate chez les hommes sous TRT

- Le taux de cancer de la prostate dans plus de 7 essais TRT publiés était similaire à celui des essais de dépistage en population générale
- Méta-analyse de 19 études de TRT contrôlées par placebo chez des hommes présentant un taux de testostérone bas ou bas-normal

La comparaison entre les hommes traités avec la testostérone et le placebo n'a révélé aucune différence dans les domaines:

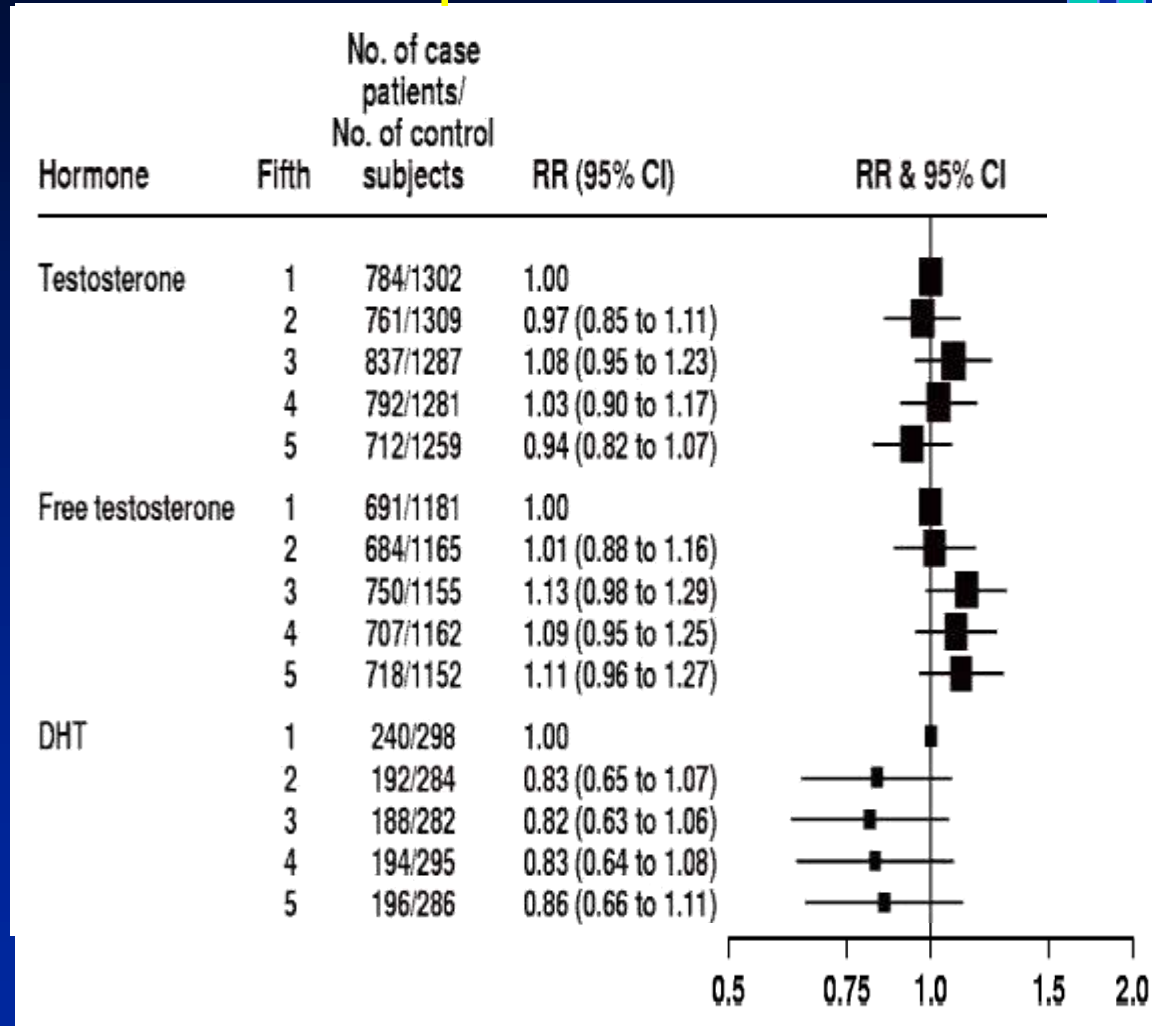
- Incidence du CaP
- Changement de PSA
- Scores de symptômes urinaires

¹ Hsing AW Epidemiol Rev 2001

² Calof OM, et al. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci.* 2005;60(11):1451-1457

Étude longitudinale multicentrique sur les risques liés aux hormones et au cancer de la prostate

- 3886 hommes atteints de CaP
- 6448 contrôles appariés
- Pas de relation significative entre androgènes et CaP



Un taux de T normal mais élevé est-il un facteur de risque de CaP?

- ✓ 18 études longitudinales
- ✓ 3886 hommes avec CaP et 6438 contrôles
- ✓ Aucune association entre CaP et niveau d'androgènes
- ✓ Les hommes atteints de CaP avaient le même niveau de T que les hommes sans CaP
- ✓ Les hommes avec des niveaux de T élevés et dans la normalité n'ont pas de risque augmenté de CaP par rapport aux hommes avec des niveaux de T inférieur et dans la normalité.

Roddam AW, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:170-183.

Revue systématique: risque de cancer de la prostate chez les hommes sous TRT

- ❑ 11 études randomisées contrôlées par placebo
- ❑ 29 études non contrôlées contre placebo chez des hommes sans antécédents de CaP
- ❑ 4 études non contrôlées contre placebo chez des hommes hypogonadiques et antécédents de cancer de la prostate
 - Aucune d'entre elles n'a montré que la TRT augmente le risque de cancer de la prostate ou a augmenté le score de Gleason chez des hommes atteints de PCa

TRT et risque de cancer de la prostate

- ❑ Résumé 1506 - AUA 2013 - Eisenberg, et al.
 - Registre du Cancer du Texas - 722 hommes - Suivi de 8,7 ans
 - 397 hommes sous TRT
 - 325 hommes sans TRT
- ❑ Hommes sous TRT - 22/397 (6,8%) ont développé un CaP
- ❑ Hommes sans TRT - 32/325 (8,1%) ont développé un CaP
- ❑ Après ajustement en fonction de l'âge, il n'y avait aucune différence de risque de cancer de la prostate ($p = 0,94$)
- ❑ Chez 580 hommes avec un suivi de > 10 ans, il n'y avait pas non plus de différence de risque de cancer de la prostate

Nombre d'articles montrant que la thérapie à la
testostérone cause le cancer de la prostate à l'ère
du PSA



Si l'on suppose que des taux de testostérone plus élevés augmentent le risque de cancer de la prostate, des niveaux de testostérone inférieurs sont-ils considérés comme protecteurs du développement du cancer de la prostate?

Un taux bas de testostérone associé à un risque augmenté de cancer de la prostate

- Isom-Batz, et al. J Urol. 2005; 173: 1935-1937
 - Une testostérone basse corrélée avec une élévation:
 - Stade pathologique
 - Stade clinique
 - Grade de Gleason a la biopsie
- Teloken, et al. J Urol. 2005; 174: 2178-218
 - Testostérone basse en corrélation avec:
 - Augmentation des marges chirurgicales positives
 - 39% en TT faible contre 14,6% en TT normal
- Schatzl, et al. J Urol. 2003; 169: 1312-1315
 - Testostérone basse en corrélation avec:
 - Densité tumorale augmenté
 - Score de Gleason plus haut

Niveaux abaissés de testostérone préopératoires augmentent risque de récurrence du cancer de la prostate

- 272 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé traités par prostatectomie radicale
- Testostérone préopératoire mesurée chez tous les patients
 - < 300 ng / dl: 49 patients
 - > 300 ng / dl: 223 patients
- Les prédicteurs indépendants et significatifs de la réélévation du PSA sont:
 - Score de Gleason ($p = 0,006$),
 - Statut de la marge chirurgicale ($p = 0,0001$),
 - PSA ($p = 0,0001$)
 - Niveau de testostérone préopératoire ($p = 0,021$)
- Taux de survie sans élévation du PSA à cinq ans:
 - < 300 ng / dl: 67,8%
 - > 300 ng / dl: 84,9% ($p = 0,035$)

**Pas d'antécédant de
Cancer de la prostate**

**Risque élevé
(High Grade P.I.N.)**

**TRT et risque pour
Cancer de la prostate**

**Cancer de la prostate
Traité**



Risque élevé (HGPIN)

- HGPIN: «25-30% de risque de cancer de la prostate lors de biopsies ultérieures»
- 75 hommes hypogonadiques traités par TRT pendant 12 mois
- Tous les hommes ont subi une biopsie de la prostate avant le TRT
 - 55 hommes ont eu des biopsies avec PIN -
 - 20 hommes avec PIN +
- Résultats
 - Pas de changement significatif du PSA dans les deux groupes
 - Un patient dans le groupe PIN + s'est avéré avoir un cancer de la prostate à la biopsie après TR anormal
- Conclusion: après 1 an de TRT, l'augmentation du PSA et du risque de cancer chez les hommes avec PIN + n'a pas été supérieure à celle des hommes PIN -

**Pas d'antécédant de
Cancer de la prostate**

**Risque élevé
(High Grade P.I.N.)**

**TRT et risque pour
Cancer de la prostate**



**Cancer de la prostate
Traité**

Auteur	Nb pat.	Gleason	Temps après PR pour initier TRT	Suivi	Récidive biochimique
Kaufman e Graydon	7	6 G6 et 1 G7	Variable	Variable	0
Agarwal et al	10	2 G6; 7 G7 et 1 G8	> 1 un	Moyen 19 mois	0
Nabulsi et al	22	13 G6; 7 G7 et 2 G8	2.5-118 mois	24 mois	1 (Gleason 8)
Davila et al	12	Moyen G de 6,2	Pas de données	12 mois	0
Khera et al	57	Moyen G de 6,57	3 mois	1-99 mois	0
Isbarn et al	69	Pas de données	24 mois	6-72 mois	0
Sathyamoorthy et al	133	8 G $\geq$ 8	Pas de données	Moyen 363 jours	0
Matsushita et al	71	Moyen G de 7	6-34 mois	9-35 mois	1
Pastuszak et al	103	77 G<8 et 26 G $\geq$ 8	Moyen 12,3 mois	Moyen 27,5 mois	4*
Ory et al	22	14 G<8 et 8 G $\geq$ 8	Pas de données	22-57 mois	0
Total	506				6 (1,19%)

*4 hommes dans le groupe TRT (3,9%) et 8 dans le groupe non TRT (16,3%)

Auteur	Nb pat.	Intervention	Suivi (mois)	PSA Avant TRT	PSA Après TRT	T avant TRT (ng/dl)	T après TRT (ng/dl)	Récidive
Pastuszak et al	98	Brachi et Radio	41	0.08	0.09	209	420	6
Sarosdy	31	Brachi	60	n/a	< 1	188	489	0
Morales et al	5	Radio	14.5	0.1-0.97	< 0.1 – 1.08	150	507	0
Pastuszak et al	13	Brachi et Radio	29.7	0.30	0.66	178	368	0
Balbontin et al	20	Brachi	31	0.7	0.1	343	592	0
Davilla	6	Radio	9	0,15	0,1	NI	NI	0
Total	173							6 (3,47%)

Khera et al. Eur Urol. 2014 vol 65 (1); 115-23

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

Type de traitement	Nb pat.	Suivi	Récidive biochimique
Prostatectomie radicale	506	1– 132	6
Brachi/radiothérapie	173	9-60	6
Orchidectomie	5 (1)	18 - 30	-
Traitments multiples	1 (2)	14	-
Surveillance active	13 (3)	3 - 34	-
Total	698	0 -132	12 (1,72%)

1 Netto et al. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:39-41

2 Brawer et al.Rev Urol 2004;6 (supp6):S35-S37

3 Morgentaler, A., et al. J Urol 2011; 185, 1256-1261.

ISSM – Fourth International Consultation for Sexual Medicine

- «Les hommes traités avec succès pour un cancer de la prostate et présentant un déficit symptomatique en testostérone confirmé sont candidats à la TRT après un intervalle de temps prudent (selon le type de traitement du cancer) et en l'absence de signes de cancer résiduel».

TRT et suppression des cellules du cancer de la prostate

- Hatzoglou et al. - L'activation des récepteurs aux androgènes a induit une régression apoptotique des cellules cancéreuses de la prostate humaine in vitro et in vivo¹
- Sonnenschein et al. - les androgènes ont pu déclencher une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate à une concentration plus élevée²
- Chuu et al. - les androgènes ont provoqué la suppression de la croissance, puis la transformation des tumeurs indépendantes des androgènes en tumeurs dépendantes des androgènes³

¹ Hatzoglou et al J Clin Endocrinol Metab 2005, 90:893-903

² Sonnenschein et al. Cancer Res 1989, 49:3474-81

³ Chcuu et al Cancer Res 2005, 65:2082-4



The James Buchanan Brady Urological Institute

[Give](#) | [Contact Us](#) | [Appointments](#) | [search](#)

[Home](#)

[About Us](#)

[Education](#)

[Research](#)

[Patient Care](#)

[Conditions & Treatments](#)

[Publications](#)

PROSTATE CANCER

DISCOVERY

The Brady Urological Institute • Johns Hopkins Medicine

VOLUME 9 • WINTER 2013

A PUBLICATION OF THE PATRICK C. WALSH PROSTATE CANCER RESEARCH FUND

The Patrick C. Walsh Prostate Cancer Research Fund

A New Way to Treat Recurrent Prostate Cancer: More Testosterone?

[Volume 9, Winter 2013](#)

Effect of bipolar androgen therapy for asymptomatic men with castration-resistant prostate cancer: Results from a pilot clinical study

Michael T. Schweizer,*[†] Emmanuel S. Antonarakis, Hao Wang, A. Seun Ajiboye, Avery Spitz, Haiyi Cao, Jun Luo, Michael C. Haffner, Srinivasan Yegnasubramanian, Michael A. Carducci, Mario A. Eisenberger, John T. Isaacs, Samuel R. Denmeade[†]

- 14 patients avec CPRC
- TE 400 mg IM pour 3 mois
- La thérapie de castration a continué à supprimer la production de testostérone endogène, permettant ainsi un cycle rapide des taux sériques de testostérone supraphysiologique à proches de niveau de T de castration = thérapie bipolaire androgénique (BAT)
- La BAT a été bien tolérée et a entraîné des taux élevés de PSA (7 patients évaluable sur 14) et de réponses radiographiques (5 patients évaluable sur 10)

Bipolar Androgen Therapy for Men With Androgen Ablation Naïve Prostate Cancer: Results From the Phase II BATMAN Study

- 29 cas de cancer de la prostate asymptomatiques hormonosensibles
 - Faible charge métastatique
 - Non métastatique avec récurrence biochimique
- 6 mois de déprivation androgénique suivi de 400 mg de CT IM toutes les 4 semaines pendant 3 mois, par cycles alternés de 3 mois
- 59% des hommes avaient un PSA <4ng / dl après 18 mois
- Dix patients recevant une BAT ont présenté une maladie évaluable par RECIST et chez huit patients. des réponses objectives ont été observées (quatre complètes; quatre partielles)
- Améliorations notables notées dans le SF-36 et le IIEF

A méditer

- Si une prescription de T nous fait craindre une récurrence de cancer prostatique chez les patients hypogonadiques, pourquoi ne rend-on pas hypogonadiques tous les patients traités d'un cancer de la prostate afin de les protéger d'une récurrence?