

Benoit (1985) - Que Penser du Traitement Hormonal du Cancer de la Prostate / Hormonothérapie du Cancer de la Prostate [Thoughts on the Hormonal Treatment of Prostate Cancer / Hormone Therapy of Prostate Cancer]

Citation

- Benoit, G. (1985). Que Penser du Traitement Hormonal du Cancer de la Prostate / Hormonothérapie du Cancer de la Prostate. [Thoughts on the Hormonal Treatment of Prostate Cancer / Hormone Therapy of Prostate Cancer.] *Gazette Médicale*, 92(5), 33–39. [[Google Scholar 1](#)] [[Google Scholar 2](#)] [[PDF](#)]

English Translated

Thoughts on the Hormonal Treatment of Prostate Cancer

G. Benoit

Prostate cancer metastasized: what to think about the first results obtained with LHRH analogues?

Hormonal treatment is the basis of medical treatment of prostate cancer metastases. Do all prostate cancers justify the initiation of such treatment? What should we think about the first results obtained with LHRH analogues? These are the questions we will try to answer.

It was in 1941 that Huggins and Hodge (7) first described the effectiveness of castration in reducing the pain of metastasized prostate cancer, paving the way for the notion of hormone sensitivity of prostate cancer. In 1946, Nesbit (12) showed, by a randomized trial, that surgical castration was superior to placebo. Diethylstilbestrol progressively became the main weapon of the treatment of the cancer of the prostate. In 1967, the first publication of the VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) (21) reported the first major comparative study on the treatment of prostate cancer. These results showed that the benefit of diethylstilbestrol is counterbalanced by thromboembolic events induced by this synthetic estrogen: only metastasized tumors can justify such treatment. In 1973, a second study of VACURG (4) confirmed these first results and showed that treatment with diethylstilbestrol is harmful in localized prostatic cancers, the survival of patients is reduced when compared with a placebo group. On the other hand, in the metastasized forms, treatment with diethylstilbestrol seems slightly superior to castration, which itself is superior to placebo.

Since that time, most authors have sought to use the hormone sensitivity of prostate cancer, while trying to avoid thromboembolic events. The discovery of an analogue of LHRH, a hypothalamic hormone, and its use raises new hope.

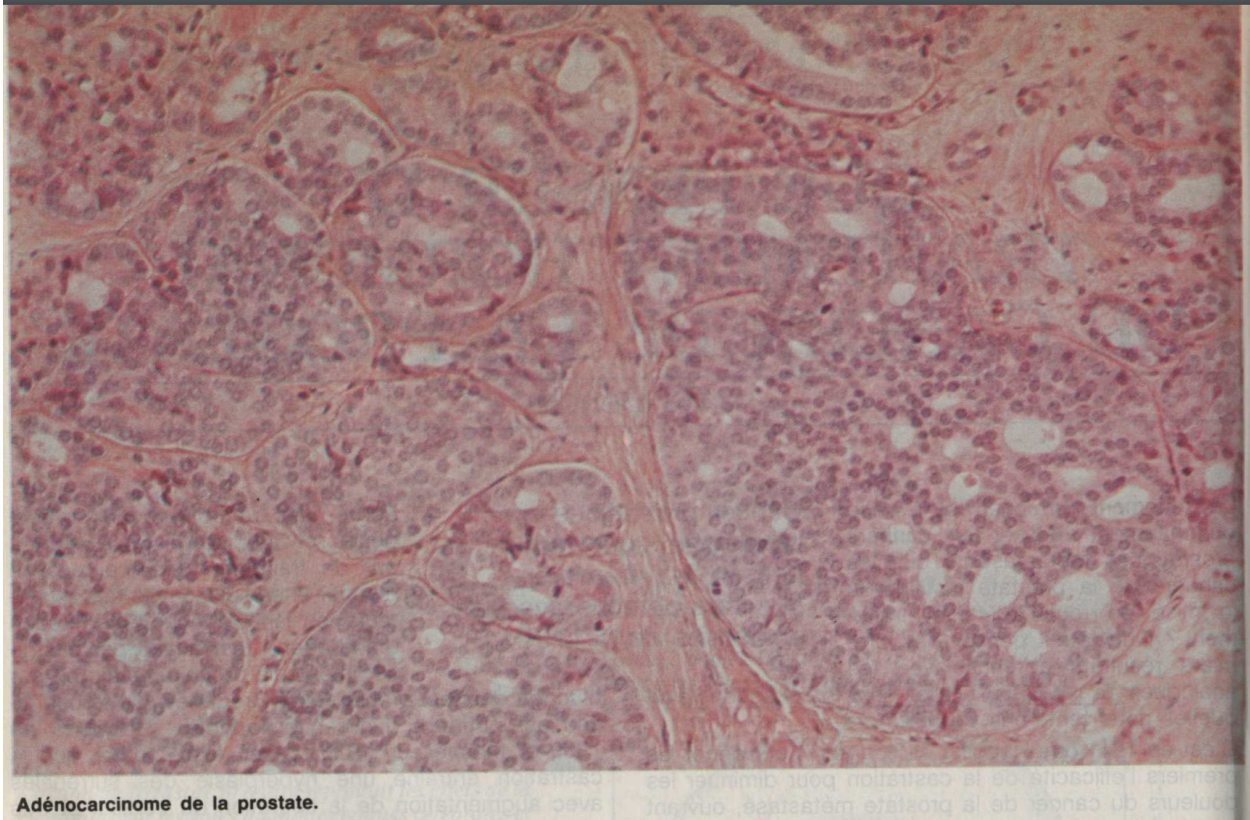
The basics of hormone treatment for prostate cancer

Prostate cancer is hormone-sensitive. Prostate tumor cells contain androgen receptors and, to a lesser extent, estrogen and progestogen receptors (6). The goal of medical treatment is to block the stimulation of these receptors by canceling all testicular androgen secretion by medical or surgical castration or by blocking the androgen receptors. This castration is however of varying effectiveness: Grayback in 1969 and Morales in 1975 have shown that castration leads to adrenal hyperplasia with increased secretion of cortisol and adrenal androgens (5, 11). These androgens are transformed in the prostate by 5-alpha-reductase into dihydrotestosterone, which is the true intraprostatic androgenic mediator. The means used to block the androgenic stimulation are therefore multiple:

- At the level of the prostate, the use of antiandrogens, which occupy the place of dihydrotestosterone on its receptors, cancels the androgenic stimulation of testicular or adrenal origin and gives on average 50 to 60% of effectiveness at the cost of a significant percentage of intolerance;
- at the level of the testicle, the first means used is surgical castration which collapses the secretion of testosterone.

This treatment has since been improved by preserving part of the scrotal contents: the epididymis, the testicular albuginea are preserved, only the pulp is excised, causing the collapse of testosterone secretion. This testicular castration can also be medically performed by blocking testicular stimulation: estrogens slow down the secretion of LH of pituitary origin and reduce the secretion of testosterone to around 1 ng/mL. The action of estramustine phosphate is close to that of estrogens (8).

However, despite this spectacular drop in testosterone, at less than 1 ng/mL, the level of dihydrotestosterone, the real intraprostatic mediator, is only about 50% lower in the prostate. The discovery of analogues of LHRH, a hypothalamic hormone, makes it possible to reach the hormonal axis at the inter-hypothalamic-pituitary stage, by taking the place, on the pituitary receptors, of LHRH, a natural stimulator of secretion of LH by the pituitary gland. LHRH analogues, chronically, after a natural stimulation phase that induces the hypersecretion of testosterone, paradoxically block the pituitary secretion of LH and thus the secretion of testicular androgens (3, 19).



Adenocarcinoma of the prostate.

Medical or surgical castration thus has the same action: it slows the secretion of testosterone of testicular origin. Only the antiandrogens that act at the terminal stage on the prostatic receptors have the ambition to block not only the testicular androgens, but also the adrenal androgens.

How *effective* are these different treatments? Diethylstilbestrol at a dose of 3 mg per day is the standard treatment for prostate cancer. This treatment gives about 50% of objective responses, but at the cost of thromboembolic accidents.

The publication of the VACURG in 1967 (21) shows that for stages C and D, 18% of vascular accidents were caused by diethylstilbestrol against 12% with placebo. In the VACURG publication in 1973 (4) placebo treatment was more effective than treatment with diethylstilbestrol remained superior to castration and placebo for metastasized forms.

In a study in Cochin (16), the efficacy of diethylstilbestrol was 50% of objective responses, but at a cost of 23% of thromboembolic events. These thromboembolic events are similar to the accidents that occur in women taking oral estrogen–progestogens. These are oral synthetic estrogens. In a series of diethylstilbestrol-treated prostate cancers, Steg (16) has shown that this treatment induces an increase in triglycerides and a decrease in coagulation factor VIII. Abbou (1) found, on his behalf, an increase in circulating immune complexes in patients with thrombosis under synthetic estrogen–progestogen therapy.

It therefore seems to us no longer possible to prescribe diethylstilbestrol as first intention. To reduce these cardiovascular events, most authors have tried to use natural estrogens administered intramuscularly,

subcutaneously, or percutaneously. Cochin's experience of using a natural estrogen (17-beta-estradiol) percutaneously has shown that this treatment may be effective, but that it is very difficult to administer: one in two patients is unable to apply the treatment correctly and regularly, which greatly reduces the use of such treatment (15).

Pulpectomy is the simplest way to ensure castration, under local or loco-regional anesthesia: the scrotum is incised, the two testicles are emptied of their pulp, they are closed, after healing there are two atrophied testicles, overcome of their epididymis in the scrotum. This treatment seems slightly less effective than diethylstilbestrol at the dose of 3 mg per day, but it is not at the origin of any cardiovascular accident.

Steroidal antiandrogens give about 60% of objective responses, at the cost of many adverse effects that limit its use (20, 22). Nonsteroidal antiandrogens also give 50% objective responses (14, 18).

	DES	E2	Pulpectomy	LHRH-A
T ng/mL	0.5	1.0	0.2	0.5
Partial remission 50%	50%	30%	33%	41%
Cardiovascular events	23%	0%	0%	0%

Early results from the use of LHRH analogues have been reported in Canada and Europe (23) and a trial is underway in the US before marketing authorization is given.

Two recent studies have shown that this treatment with LHRH analogues gave about 41% of objective responses in the series published in Cochin (17) and 50% of objective responses in the series published in Villejuif (10).

These results are therefore superimposable on the results obtained with conventional hormonal treatments. It is however difficult to appreciate these different treatments, because according to the series the patients are included at different stages of evolution. Tumors have variable scalability and hormone sensitivity, the efficacy criteria are different, and most authors encounter the difficulty of assessing the regression of tumor volume. Thus, there are currently very few significant comparative studies since the VACURG trials, which have shown the futility of treating localized prostate cancers, the dangers of diethylstilbestrol, and the need for hormonal treatment of metastasized prostate cancer.

A comparative study between an LHRH analogue and diethylstilbestrol, at a dose of 3 mg, was published by Winfield (23), a group of patients treated with the LHRH analogue by daily subcutaneous injection, while the other group had been treated with diethylstilbestrol at the dose of 3 mg, these two groups being comparable; subjective effects were greater in the LHRH analogue group and the study of objective effects showed that tumor volume progression occurred in 50% of patients treated with an LHRH analogue, while none of the patients treated with diethylstilbestrol had a progression of tumoral volume.

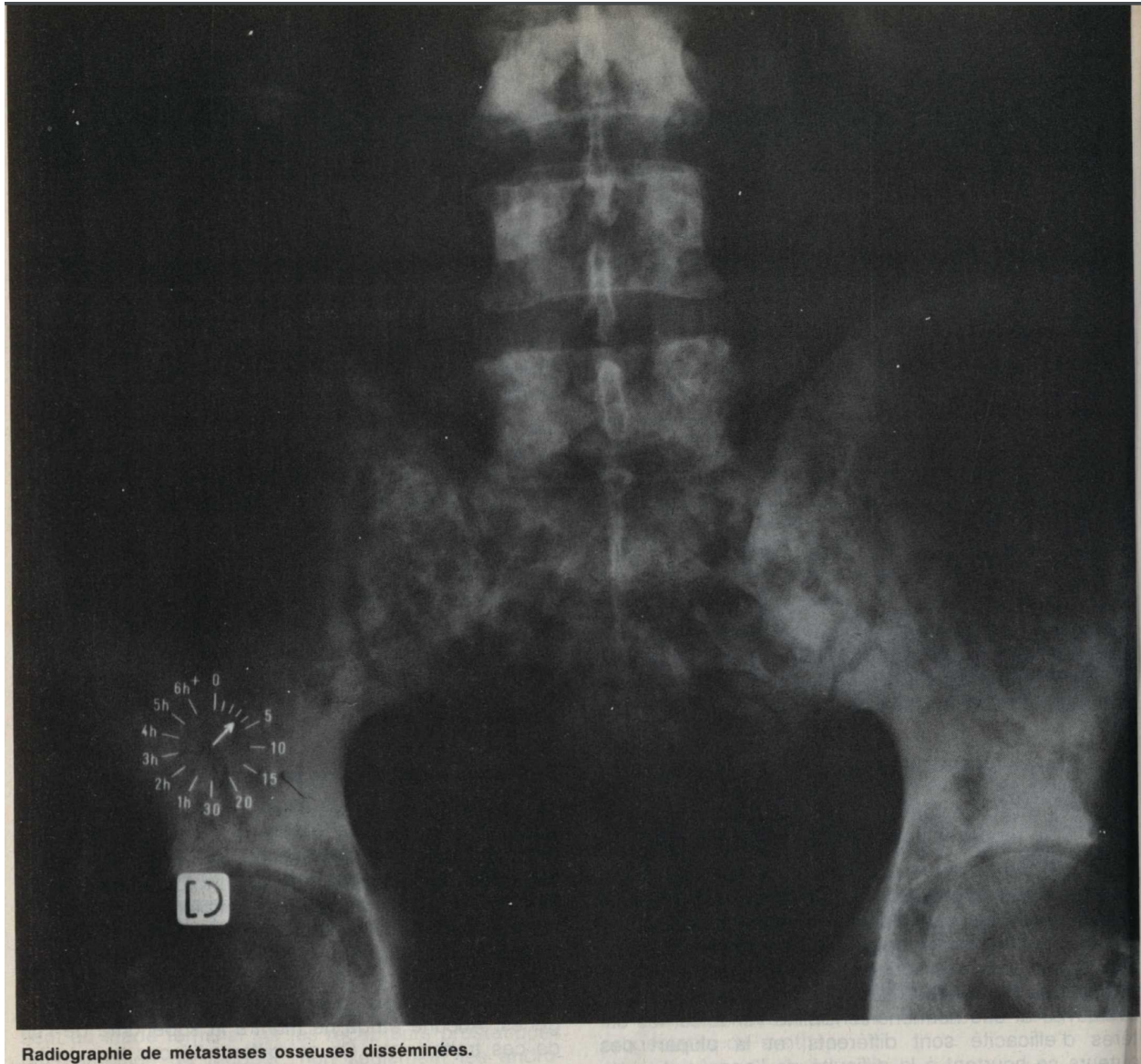
As an indication, we report several studies made successively in Cochin (16, 17) with diethylstilbestrol, a natural estrogen (17-beta-estradiol), testicular pulpectomy, and an LHRH analogue administered subcutaneously.

The results confirm that diethylstilbestrol causes thromboembolic events. These different estrogenic treatments promote gynecomastia. Medical castration by LHRH analogues or surgical pulpectomy causes hot flushes. All these treatments reach, in a variable way, libido and sexual potency. This last effect is complex: it is known that castration, in young men, after puberty, does not regularly cause impotence, as shown by the history of castrates. However, it is necessary to warn the patient that each of these treatments can reach his manhood.

Protocols still subject to discussion

Synthetic estrogens, especially diethylstilbestrol, should no longer be used as first-line agents in the treatment of metastatic prostate cancer because of their thromboembolic risk. Natural estrogens do not seem efficient enough to be used regularly. Complete castration performs excessive mutilation. In our opinion, only testicular pulpectomy, LHRH analogues, and antiandrogens remain in competition. No study shows the superiority of any of these treatments. What differentiates these three treatments is their cost and their maneuverability. Pulpectomy performed a definitive castration at the cost of a modest intervention and a short hospitalization, the patient no longer has any particular therapeutic constraints as long as his illness is controlled. Antiandrogens can be easily prescribed orally, but their side effects are indisputable. The prescription of an LHRH analogue is attractive, but it imposes a major constraint on the patient: cold storage of the drug, nasal or subcutaneous administration, every day or once a week, which makes it difficult the use of this new treatment at a large scale.

Finally, the testicular stimulation, during the first week, induces, in nearly 50% of cases, pain by stimulating the tumor and metastases. It must indeed be remembered that the great popularity of diethylstilbestrol, once its cardiovascular complications were known, was based as much on its effectiveness as on its great maneuverability in patients often elderly. It is desirable, when treating a patient with prostate cancer, to offer him a treatment whose administration is simple as long as his illness is controlled.



Radiographie de métastases osseuses disséminées.

X-ray of disseminated bone metastases.

The real problem is the new hypothesis formulated by Labrie (9): it immediately associates castration (medical with an LHRH agonist at the dose of 500 µg subcutaneously per day or surgical pulpectomy) with a nonsteroidal antiandrogen (flutamide 125 mg, three times a day, or [nilutamide] 100 mg, three times a day), which allows it to obtain 90% of partial remissions at one year. These spectacular results are in contradiction with the classical data of the literature. The objective responses with the administration of an LHRH analogue or with a pulpectomy are generally 50%, the efficacy of nonsteroidal antiandrogens is also 50%. Labrie's hypothesis is that the combination of castration and an antiandrogen immediately blocked both testicular and adrenal androgens, limiting initial testicular stimulation and secondary adrenal stimulation, allowing dramatic improvement of results. Labrie even formulates a bold hypothesis according to which, not only cancers that are immediately hormone-sensitive, but also cancers that are at first hormone-resistant, are accessible to the dual treatment. Thus, the theory of clones that hormone-sensitive cells are blocked by hormone therapy, while hormone-resistant cells proliferate progressively and are the cause of escape to hormone treatment, should be questioned. With this double

treatment, all prostate cancers would be hormone-sensitive... However, this treatment is only effective if castration is immediately associated with antiandrogens: it is not effective in the case of cancer that has escaped the hormonal treatment. This attractive hypothesis is currently not verified by a comparative trial. We must therefore welcome this result with caution, but it could call into question the treatment of prostate cancer. In the current state of our knowledge, the hormonal treatment of prostate cancer must remain reserved for prostate cancer metastases that account for 50% of prostate cancer diagnostics. There is no evidence from the large series of VACURG that localized tumors, stages A, B, or C, can benefit from such hormone treatment, but it seems desirable to treat stage D prostate cancers by castration. surgical (pulpectomy) or medical (LHRH analogue) associated with a nonsteroidal antiandrogen.

Today, hormone therapy remains the basis of treatment of metastasized prostate cancer. There is no room for the use of diethylstilbestrol first intention due to thromboembolic events well known to this type of treatment. Only testicular pulpectomy, LHRH analogues, and antiandrogens remain in competition. It seems to us that pulpectomy remains the basic treatment for prostate cancer; however, if some patients are reluctant to perform a pulpectomy, LHRH analogues can be used to achieve medical castration that seems equally effective.

In the current state of our knowledge, it seems to us desirable, as proposed by Labrie, to associate castration with a nonsteroidal antiandrogen to block the androgenic stimulation of adrenal origin of prostatic tumor cells.

Urology Department, Bicetre Hospital, 78, rue du General-Leclerc, 94270 Kremlin-Bicetre.

- 1 Abbou C.C., Beaumont V., Chopin D., Deburge J.-P., Beaumont J.-L. et Auvert J. — Traitement du cancer prostatique par le diéthylstilbestrol. Détection du risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 15, 1067-1071.
- 2 Basdevant A. et Mauvais-Jarvis P. — Estrogénothérapie et risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 25, 1753-1756.
- 3 Belanger À., Labrie F., Lemay À., Caron S. et Raynaud J.-P. — Inhibitory effects of a single intranasal administration of [D-Ser (TBU), des-Gly-NH210] LH-RH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *J. Steroid Biochem.*, 1980, 13, 123-126.
- 4 Byar D.P. — The veterans administrations cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 32, 1126-1130.
- 5 Grayhack J.T. — Adrenalectomy and hypophysectomy for carcinoma of the prostate. *JAM.A.*, 1969, 210, 1075-1076.
- 6 Gustafsson J.A., Ekman P. et Snochowski M. — Correlation between clinical response to hormone therapy and steroid receptor content in prostatic cancer. *Cancer Res.*, 1978, 38, 4345-4347.
- 7 Huggins C. et Hodges C.V. — Studies on prostatic cancer. The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941, 1, 293-297.
- 8 Kuss R. et Khoury S. — Estramustine-phosphate et cancer de la prostate : essai clinique. *Séminaire Uro.-Néphro.*, 1978, 34-46.
- 9 Labrie F., Dupont À., Belanger A., Lefebvre F.-A., Cusan L., Raynaud J.-P., Husson J.-M. et Fazekas A.T.A. — New hormonal therapy in prostate cancer : combined use of a pure anti-androgen and an LHRH agonist. *Horm. Res.*, 1983, 18, 18-27.

- 10 Mathé G., Schally A.V., Duchier J., Misset J.-L. et Keiling R. — Un analogue de la gonadolibérine dans le traitement des carcinomes prostatiques. *Nouv. Presse Méd.*, 1984, 13, 1443-1445.
- 11 Morales A., Kraus A.S. et Bruce A.W. — Oestrogen therapy and serum cortisol in carcinoma of the prostate. *Brit. J. of Urol.*, 1975, 47, 283-266.
- 12 Nesbit R.M. et Plumb R.T. — Prostatic carcinoma. A follow up of 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rate between these and patients treated with endocrine therapy. *Surgery*, 1946, 20, 263-272.
- 13 Schally A.V., Kastin A.J. et Coy D.H. — LH releasing hormona and its analogue. Recent basis and clinical investigation. *Int. J. Fertil.*, 1976, 21, 1-30.
- 14 Sogani P.C., Ray B. et Whitmore W.J. Jr. — Advanced prostatic carcinoma : Flutamide therapy after conventional endocrine treatment. *Urology*, 1975, 6, 164-166.
- 15 Steg À. et Benoit G. — Percutaneous 17-bêta-estradiol in treatment of cancer of prostate. *Urology*, 1979, 4, 373-375.
- 16 Steg À., Benoit G., Maisonneuve P., Taillet F., Nahoul K., Sultan Y., Raichwarg D. et Limousin-Lamotte M.-A. — Étude comparative du diéthylstilbestrol et du 17-β-estradiol percutané dans le traitement du cancer de la prostate. *Ann. Urol.*, 1983, 17, 4, 197-202.
- 17 Steg À. et Chiche R. — Utilisation d'un agoniste du LHRH dans le traitement du cancer prostatique. *Ann. Urol.*, 1984 (à paraître).
- 18 Stoliar B. et Albert D.J. — S C H 13 521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J. Urol.*, 1974, 111, 803-807.
- 19 Trachtenberg J. — The treatment of metastatic prostatic cancer with a potent luteinizing hormono-releasing hormone analogue. *J. Urol.*, 1983, 129, 1149-1152.
- 20 Tveter K.J., Otnes B. et Hannestad R. — Treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *Scand., J. Urol. Nephrol.*, 1978, 12, 115-118.
- 21 VACURG (The veterans administrations cooperative urological research group) — Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *S.G.O.*, 1967, 124, 1011-1017.
- 22 Wein A.J. et Murphy J.J. — Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. *J. Urol.*, 1973, 109, 68-70.
- 23 Waxman J.H., Wass J.A.H., Hendry W.F., Whitfield H.N., Besser G.M., Malpas J.S. et Oliver R.T.D. — *Brit. Med. J.*. 1983. 286, 1309-1312.
- 24 Winfield H. et Trachtenberg J. — A comparison of a powerful luteinizing releasing hormone analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. *J. of Urol.*, 1984, 131, 1107-1109.

French Original

Que Penser du Traitement Hormonal du Cancer de la Prostate

G. Benoit

Cancer prostatique métastasé: que faut-il penser des premiers résultats obtenus avec les analogues de la LHRH?

Le traitement hormonal est la base du traitement médical des cancers prostatiques métastases. Tous les cancers de la prostate justifient-ils la mise en route d'un tel traitement? Que faut-il penser des premiers

résultats obtenus avec les analogues de la LHRH? Telles sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre.

C'est en 1941 que Huggins et Hodge (7) ont décrit les premiers l'efficacité de la castration pour diminuer les douleurs du cancer de la prostate métastasé, ouvrant la voie à la notion de l'hormono-sensibilité des cancers de la prostate. En 1946, Nesbit (12) a montré, par un essai randomisé, que la castration chirurgicale était supérieure à un placebo. Le Diéthylstilbène devient, progressivement l'arme principale du traitement du cancer de la prostate. En 1967, une première publication du VACURG (Veterans Administration Cooperative Urological Research Group) (21) rapporte la première grande étude comparative sur le traitement du cancer prostatique. Ces résultats montrent que le bénéfice du diéthylstilbestrol est contre-balance par les accidents thrombo-emboliques induits par cet oestrogène de synthèse: seules les tumeurs métastasées peuvent justifier un tel traitement. En 1973, une seconde étude du Vacurg (4) confirme ces premiers résultats et démontre que le traitement par diéthylstilbestrol est nocif dans les cancers prostatiques localisés, la survie des malades est diminuée quand on les compare avec un groupe placebo. Par contre, dans les formes métastasées, le traitement par les diéthylstilbestrol semble légèrement supérieur à la castration qui, elle-même, est supérieure à un placebo.

Depuis cette époque, la plupart des auteurs ont cherché à utiliser l'hormono-sensibilité du cancer prostatique, tout en essayant d'éviter les accidents thrombo-emboliques. La découverte d'un analogue de la LHRH, hormone hypothalamique, et son utilisation suscitent un espoir nouveau.

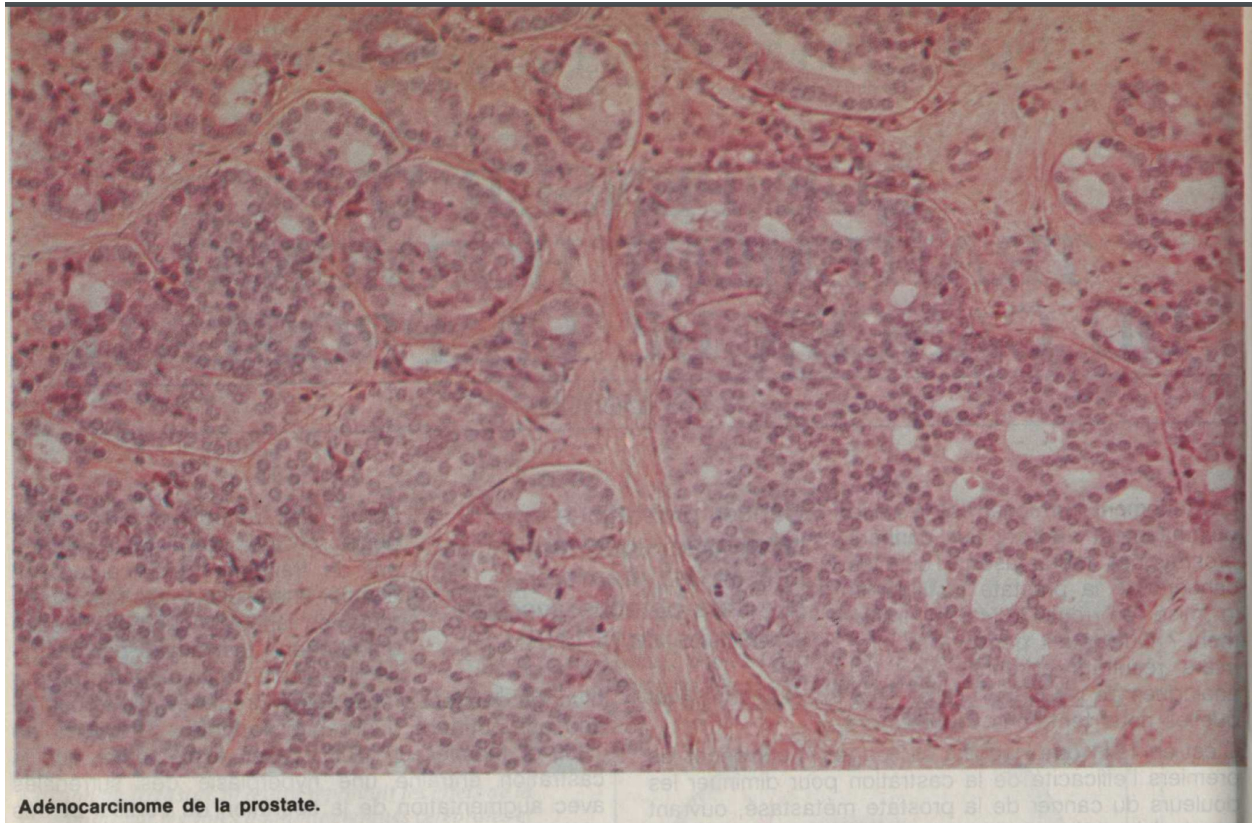
Les bases du traitement hormonal du cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est hormono-sensible. Il existe, au niveau des cellules tumorales prostatiques, des récepteurs aux androgènes et, à un moindre degré, des récepteurs aux oestrogènes et aux progestatifs (6). Le but du traitement médical est de bloquer la stimulation de ces récepteurs en annulant toute sécrétion d'androgène testiculaire par castration médicale ou chirurgicale ou par blocage des récepteurs aux androgènes. Cette castration est pourtant d'efficacité variable: Grayback en 1969 et Morales en 1975 ont en effet montré que la castration entraîne une hyperplasie des surrénales avec augmentation de la sécrétion du cortisol et des androgènes surrénaliens (5, 11). Ces androgènes sont transformés dans la prostate par la 5-alpha-reductase en dihydrotestostérone qui est le véritable médiateur androgénique intraprostatique. Les moyens utilisés pour bloquer la stimulation androgénique sont donc multiples:

- au niveau de la prostate, l'utilisation d'anti-androgènes, qui occupent la place de la dihydrotestostérone sur ses récepteurs, annule la stimulation androgénique d'origine testiculaire ou surrénalienne et donne en moyenne 50 à 60% d'efficacité au prix d'un pourcentage d'intolérance non négligeable;
- au niveau du testicule, le premier moyen utilisé est la castration chirurgicale qui effondre la sécrétion de testostérone.

Ce traitement a été, depuis, amélioré en préservant une partie du contenu scrotal: l'épididyme, l'albuginée testiculaire sont conservés, seule la pulpe est excisée, provoquant l'effondrement de la sécrétion de testostérone. Cette castration testiculaire peut aussi être réalisée médicalement par blocage de la stimulation testiculaire: les oestrogènes freinent la sécrétion de LH d'origine hypophysaire et diminuent la sécrétion de testostérone aux environs de 1 ng/ml. L'action de l'estramustine phosphate est proche de celle de ses oestrogènes (8).

Pourtant, malgré cette chute spectaculaire de la testostérone, à moins de 1 ng/ml, le taux de dihydrotestostérone, véritable médiateur intraprostatique, n'est abaisse, dans la prostate, que de 50% environ. La découverte d'un analogue de la LHRH, hormone hypothalamique, permet d'atteindre l'axe hormonal à l'étage inter-hypothalamo-hypophysaire, en prenant la place, sur les récepteurs hypophysaires, de la LHRH, stimulateur naturel de la sécrétion de LH par l'hypophyse. L'analogue de la LHRH, donne de manière chronique, après une phase de stimulation naturelle qui induit l'hypersécrétion de testostérone, bloque paradoxalement la sécrétion hypophysaire de LH et donc la sécrétion d'androgènes testiculaires (3, 19).



Adénocarcinome de la prostate.

La castration médicale ou chirurgicale a donc la même action: elle freine la sécrétion de testostérone d'origine testiculaire. Seuls les anti-androgènes qui agissent au stade terminal sur les récepteurs prostatiques ont l'ambition de bloquer, non seulement les androgènes testiculaires, mais aussi les androgènes surrénaliens.

Quelle est l'*efficacité* de ces différents traitements? Le Distilbène, à la dose de 3 mg par jour est le traitement de référence du cancer de la prostate. Ce traitement donne environ 50% de réponses objectives, mais au prix d'accidents thrombo-emboliques.

La publication du Vacurg en 1967 (21) montre que pour les stades C et D, 18% d'accidents vasculaires avaient été provoqués par le diethylstilbestrol contre 12% avec le placebo. Dans la publication du Vacurg en 1973 (4) le traitement par le placebo était plus efficace que le traitement par le diethylstilbestrol restait supérieur à la castration et au placebo pour les formes métastasées.

Dans une étude faite à Cochin (16), l'efficacité du diethylstilbestrol était de 50% de réponses objectives, mais au prix de 23% d'accidents thrombo-emboliques. Ces accidents thrombo-emboliques sont à rapprocher des accidents que l'on rencontre chez les femmes prenant des oestro-progestatifs oraux. Ces oestrogènes de synthèse per os. Dans une série de cancers de la prostate traités par le diethylstilbestrol, Steg (16) a montré que ce traitement induit une augmentation des triglycérides et une diminution du facteur VIII coagulant. Abbou (1) a retrouvé, pour son compte, une augmentation des complexes immuns circulants chez les malades présentant une thrombose sous oestro-progestatifs de synthèse.

Il ne nous semble donc plus possible de prescrire le diethylstilbestrol en première intention. Pour réduire ces accidents cardio-vasculaires, la plupart des auteurs ont essayé d'utiliser des oestrogènes naturels, administrés par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou percutanée. L'expérience du Cochin de l'utilisation d'un oestrogène naturel (le 17-bêta-estradiol) par voie percutanée a montré que ce traitement pouvait être efficace, mais qu'il était très difficile à administrer: un malade sur deux est incapable d'appliquer correctement et régulièrement son traitement, ce qui réduit singulièrement l'utilisation d'un tel traitement (15).

La pulpectomie est donc le moyen le plus simple pour assurer cette castration, sous anesthésie locale ou loco-régionale: le scrotum est incisé, les deux testicules sont vidés de leur pulpe, ils sont refermés, après la cicatrisation il reste deux testicules atrophiés, surmontés de leur épидидyme dans le scrotum. Ce traitement semble légèrement moins efficace que le Distilbène à la dose de 3 mg par jour, mais il n'est à l'origine d'aucun accident cardio-vasculaire.

Les anti-androgènes stéroïdiens donnent environ 60% de réponses objectives, au prix de nombreux effets adverses qui en limitent l'utilisation (20, 22). Les anti-androgènes non stéroïdiens donnent, pour leur compte, eux aussi, 50% de réponses objectives (14, 18).

	DES	E2	Pulpectomie	ALHRH
T [ng/mL]	0,5	1	0,2	0,5
Rémission partielle 50%	50%	30%	33%	41%
Accidents cardio-vasculaires	23%	0%	0%	0%

Les premiers résultats de l'utilisation d'analogues de la LHRH ont été rapportés au Canada et en Europe (23) et, un essai est en voie de réalisation aux USA avant que l'autorisation de mise sur le marché ne soit donnée.

Deux travaux récents ont montré que ce traitement par les analogues de la LHRH donnait environ 41% de réponses objectives dans la série publiée à Cochin (17) et 50% de réponses objectives dans la série publiée à Villejuif (10).

Ces résultats sont donc superposables aux résultats obtenus avec les traitements hormonaux classiques. Il est pourtant difficile d'apprécier ces différents traitements, car selon les séries les malades sont inclus à des stades d'évolution différents. Des tumeurs ont une évolutivité et une hormono-sensibilité variables, les

critères d'efficacité sont différents, et la plupart des auteurs se heurtent à la difficulté de l'appréciation de la régression du volume tumoral. Il n'existe donc actuellement que très peu d'études comparatives importantes depuis les essais publiés par le Vacurg, qui ont montré l'inutilité de traiter les cancers de la prostate localisés, les dangers du diéthylstilbestrol et la nécessité d'un traitement hormonal des cancers de la prostate métastasés.

Une étude comparative entre un analogue de la LHRH et le diéthylstilbestrol, à la dose de 3 mg, a été publiée par Winfield (23), un groupe de malades a été traité par l'analogue de la LHRH par injection sous-cutanée journalière, tandis que l'autre groupe avait été traité par le Distilbène à la dose de 3 mg, ces deux groupes étant comparables; les effets subjectifs étaient plus importants dans le groupe traité par les analogues de la LHRH et l'étude des effets objectifs a montré qu'il existait une progression du volume tumoral chez 50% des malades traités par un analogue de la LHRH, alors qu'aucun des malades traités par le diéthylstilbestrol n'avait de progression de son volume tumoral.

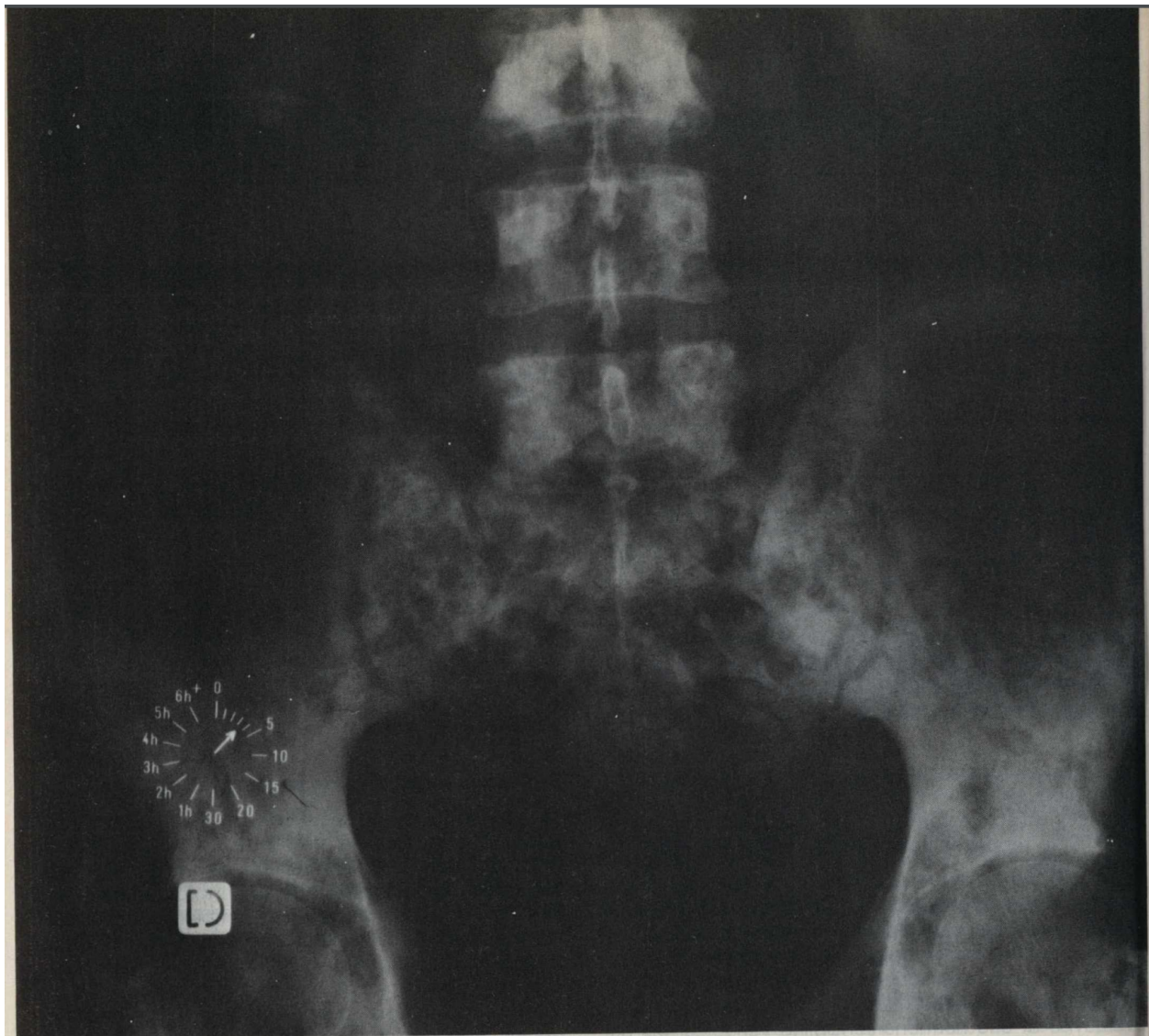
A titre indicatif, nous rapportons plusieurs études faites successivement à Cochin (16, 17) avec le diéthylstilbestrol, un oestrogène naturel (le 17- β -estradiol), la pulpectomie testiculaire et un analogue de la LHRH administré par voie sous-cutanée.

Les résultats confirment que le Distilbène est à l'origine d'accidents thrombo-emboliques. Ces différents traitements oestrogéniques favorisent une gynécomastie. La castration médicale par les analogues de la LHRH ou chirurgicale par la pulpectomie est à l'origine de bouffées de chaleur. Tous ces traitements atteignent, de façon variable, la libido et la puissance sexuelle. Ce dernier effet est complexe: on sait en effet que la castration, chez les hommes jeunes, après la puberté, n'entraîne pas régulièrement une impuissance, comme l'a montré l'histoire des castrats. Pourtant, il faut prévenir le malade que chacun de ces traitements peut atteindre sa virilité.

Des protocoles encore sujets à discussion

Les oestrogènes de synthèse, le diéthylstilbestrol en particulier, ne doivent plus être utilisés de première intention dans le traitement du cancer de la prostate métastasé en raison de leur risque thrombo-embolique. Les oestrogènes naturels ne semblent pas suffisamment efficaces pour être utilisés régulièrement. La castration complète réalise une mutilation excessive. A notre avis, seuls restent en concurrence la pulpectomie testiculaire, les analogues de la LHRH, les anti-androgènes. Aucune étude ne montre la supériorité de l'un de ces traitements. Ce qui différencie ces trois traitements est leur coût et leur maniabilité. La pulpectomie réalise une castration définitive au prix d'une intervention modeste et d'une hospitalisation courte, le malade n'a plus de contrainte thérapeutique particulière tant que sa maladie est contrôlée. Les anti-androgènes peuvent être facilement prescrits par voie orale, mais leurs effets secondaires sont indiscutables. La prescription d'un analogue de la LHRH est séduisante, mais elle impose une contrainte importante au malade: conservation du médicament au froid, administration par voie nasale ou par voie sous-cutanée, chaque jour ou une fois par semaine, ce qui rend difficile l'utilisation de ce nouveau traitement à une large échelle.

Enfin, la stimulation testiculaire, lors de la première semaine, induit, dans près de 50% des cas, des douleurs en stimulant la tumeur et les métastases. Il faut en effet se souvenir que la grande vogue du diéthylstilbestrol, une fois ses complications cardio-vasculaires connues, reposait autant sur son efficacité que sur sa grande maniabilité chez des malades souvent âgés. Il est souhaitable, lorsqu'on traite un malade atteint d'un cancer prostatique, de lui proposer un traitement dont l'administration est simple aussi longtemps que sa maladie est contrôlée.



Radiographie de métastases osseuses disséminées.

Radiographie de métastases osseuses disséminées.

Le véritable problème est l'hypothèse nouvelle formulée par Labrie (9): celui-ci associe d'emblée à une castration (médicale par un agoniste de la LHRH à la dose de 500 µg par voie sous-cutanée par jour ou chirurgicale par pulpectomie) un anti-androgène non stéroïdien (Flutamide 125 mg, trois fois par jour, ou Anandron 100 mg, trois fois par jour), ce qui lui permet d'obtenir 90% de rémissions partielles à un an. Ces résultats spectaculaires sont en contradiction avec les données classiques de la littérature. Les réponses objectives avec l'administration d'un analogue de la LHRH ou avec une pulpectomie sont en général de 50%, l'efficacité des anti-androgènes non stéroïdiens est, elle aussi, de 50%. L'hypothèse de Labrie est que l'association d'une castration et d'un anti-androgène d'emblée bloqué à la fois les androgènes testiculaires et surrénaliens, ce qui limite la stimulation testiculaire initiale et la stimulation surrénalienne secondaire, permettant d'améliorer les résultats de manière spectaculaire. Labrie formule même une hypothèse audacieuse selon laquelle, non seulement les cancers d'emblée hormono-sensibles mais aussi les cancers d'emblée hormono-résistants sont accessibles à son double

traitement. Ainsi, la théorie des clones selon laquelle les cellules hormono-sensibles seraient bloquées par l'hormonothérapie, tandis que les cellules hormono-résistantes proliféreraient progressivement et seraient à l'origine de l'échappement au traitement hormonal, devrait être remise en question. Avec ce traitement double tous les cancers prostatiques seraient hormono-sensibles... Pourtant, ce traitement n'est efficace que si la castration est associée d'emblée aux anti-androgènes: il n'est pas efficace en cas de cancer ayant échappé au traitement hormonal. Cette hypothèse séduisante n'est actuellement pas vérifiée par un essai comparatif. Il faut donc accueillir ce résultat avec prudence, mais il pourrait remettre en question le traitement du cancer prostatique. Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement hormonal du cancer de la prostate doit donc rester réservé aux cancers prostatiques métastases qui représentent 50% des cancers prostatiques diagnostiqués. Aucun travail n'indique, depuis les grandes séries du Vacurg, que les tumeurs localisées, stades A, B ou C, puissent bénéficier d'un tel traitement hormonal, mais il semble souhaitable de traiter les cancers prostatiques, stade D, par castration, chirurgicale (pulpéctomie) ou médicale (analogue de la LHRH) associée à un anti-androgène non stéroïdien.

Aujourd'hui, le traitement hormonal reste la base du traitement des cancers de la prostate métastatisés. Il n'y a plus de place pour l'utilisation du diéthylstilbestrol de première intention en raison d'accidents thrombo-emboliques bien connus de ce type de traitement. Seuls restent en concurrence la pulpéctomie testiculaire, les analogues de la LHRH et les anti-androgènes. Il nous semble que la pulpéctomie reste le traitement de base du cancer de la prostate; pourtant, si certains malades sont réticents à une pulpéctomie, les analogues de la LHRH permettent de réaliser une castration médicale qui paraît aussi efficace.

Dans l'état actuel de nos connaissances, il nous paraît souhaitable, comme l'a proposé Labrie, d'associer à cette castration un anti-androgène non stéroïdien pour bloquer la stimulation androgénique d'origine surrénalienne des cellules prostatiques tumorales.

Service d'urologie, hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

- 1 Abbou C.C., Beaumont V., Chopin D., Deburge J.-P., Beaumont J.-L. et Auvert J. — Traitement du cancer prostatique par le diéthylstilbestrol. Détection du risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 15, 1067-1071.
- 2 Basdevant A. et Mauvais-Jarvis P. — Estrogénothérapie et risque vasculaire. *Nouv. Presse Méd.*, 1980, 25, 1753-1756.
- 3 Belanger À., Labrie F., Lemay À., Caron S. et Raynaud J.-P. — Inhibitory effects of a single intranasal administration of [D-Ser (TBU), des-Gly-NH₂210] LH-RH agonist, on serum steroid levels in normal adult men. *J. Steroid Biochem.*, 1980, 13, 123-126.
- 4 Byar D.P. — The veterans administrations cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 32, 1126-1130.
- 5 Grayhack J.T. — Adrenalectomy and hypophysectomy for carcinoma of the prostate. *JAM.A.*, 1969, 210, 1075-1076.
- 6 Gustafsson J.A., Ekman P. et Snochowski M. — Correlation between clinical response to hormone therapy and steroid receptor content in prostatic cancer. *Cancer Res.*, 1978, 38, 4345-4347.
- 7 Huggins C. et Hodges C.V. — Studies on prostatic cancer. The effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.*, 1941, 1, 293-297.

- 8 Kuss R. et Khoury S. — Estramustine-phosphate et cancer de la prostate : essai clinique. Séminaire Uro.-Néphro., 1978, 34-46.
- 9 Labrie F., Dupont À., Belanger A., Lefebvre F.-A., Cusan L., Raynaud J.-P., Husson J.-M. et Fazekas A.T.A. — New hormonal therapy in prostate cancer : combined use of a pure anti-androgen and an LHRH agonist. Horm. Res., 1983, 18, 18-27.
- 10 Mathé G., Schally A.V., Duchier J., Misset J.-L. et Keiling R. — Un analogue de la gonadolibérine dans le traitement des carcinomes prostatiques. Nouv. Presse Méd., 1984, 13, 1443-1445.
- 11 Morales A., Kraus A.S. et Bruce A.W. — Oestrogen therapy and serum cortisol in carcinoma of the prostate. Brit. J. of Urol., 1975, 47, 283-266.
- 12 Nesbit R.M. et Plumb R.T. — Prostatic carcinoma. A follow up of 795 patients treated prior to endocrine era and comparison of survival rate between these and patients treated with endocrine therapy. Surgery, 1946, 20, 263-272.
- 13 Schally A.V., Kastin A.J. et Coy D.H. — LH releasing hormona and its analogue. Recent basis and clinical investigation. Int. J. Fertil., 1976, 21, 1-30.
- 14 Sogani P.C., Ray B. et Whitmore W.J. Jr. — Advanced prostatic carcinoma : Flutamide therapy after conventional endocrine treatment. Urology, 1975, 6, 164-166.
- 15 Steg À. et Benoit G. — Percutaneous 17-bêta-estradiol in treatment of cancer of prostate. Urology, 1979, 4, 373-375.
- 16 Steg À., Benoit G., Maisonneuve P., Taillet F., Nahoul K., Sultan Y., Raichwarg D. et Limousin-Lamotte M.-A. — Étude comparative du diéthylstilbestrol et du 17-β-estradiol percutané dans le traitement du cancer de la prostate. Ann. Urol., 1983, 17, 4, 197-202.
- 17 Steg À. et Chiche R. — Utilisation d'un agoniste du LHRH dans le traitement du cancer prostatique. Ann. Urol., 1984 (à paraître).
- 18 Stoliar B. et Albert D.J. — S C H 13 521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. J. Urol., 1974, 111, 803-807.
- 19 Trachtenberg J. — The treatment of metastatic prostatic cancer with a potent luteinizing hormono-releasing hormone analogue. J. Urol., 1983, 129, 1149-1152.
- 20 Tvester K.J., Otnes B. et Hannestad R. — Treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. Scand., J. Urol. Nephrol., 1978, 12, 115-118.
- 21 VACURG (The veterans administrations cooperative urological research group) — Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. S.G.O., 1967, 124, 1011-1017.
- 22 Wein A.J. et Murphy J.J. — Experience in the treatment of prostatic carcinoma with cyproterone acetate. J. Urol., 1973, 109, 68-70.
- 23 Waxman J.H., Wass J.A.H., Hendry W.F., Whitfield H.N., Besser G.M., Malpas J.S. et Oliver R.T.D. — Brit. Med. J.. 1983. 286, 1309-1312.
- 24 Winfield H. et Trachtenberg J. — A comparison of a powerful luteinizing releasing hormone analogue agonist and estrogen in the treatment of advanced prostatic cancer. J. of Urol., 1984, 131, 1107-1109.