

ÉTUDE COMPARATIVE DE FORTES DOSES D'ŒSTRADIOL 17 β ADMINISTRÉES PAR VOIE PER-CUTANÉE ET DE L'ORCHIDECTOMIE BILATÉRALE DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE

A. STEG, G. BENOIT

STEG A., BENOIT G. — Etude comparative de fortes doses d'œstradiol 17 β administrées par voie per-cutanée et de l'orchidectomie bilatérale dans le traitement du cancer de la prostate.
Ann. Urol., 1983, 17, n° 5, 286-288.

RÉSUMÉ : Trente-huit malades porteurs d'un cancer prostatique, confirmé histologiquement et jamais traité, ont été randomisés en deux groupes. Pulectomie testiculaire versus 17 bêta-œstradiol per-cutané à fortes doses. L'état clinique, urographique, scintigraphique et hormonal a été apprécié avant et après un mois de traitement. Les résultats de cette étude seront confrontés à l'étude comparative diéthylstilbœstrol per os versus 17 bêta-œstradiol per-cutané [5]. Les indications respectives de ces différents types de traitements hormonaux seront discutés.

MOTS-CLÉS : Cancer de la prostate. — Hormonothérapie. — Hormonothérapie per-cutanée. — Orchidectomie. — Œstradiol 17 β .

Considérant la fréquence des accidents thrombo-emboliques induits par le traitement œstrogénique du cancer de la prostate [1, 2], nous avons tenté de diminuer ces effets aderses par l'utilisation d'un œstrogène naturel : l'œstradiol 17 β administré par voie per-cutanée, donc par une voie qui évite le passage direct par le système porte et le foie.

Deux travaux préliminaires ont montré que :

— le 17 β -œstradiol (17 β -E2) est absorbé par voie per-cutanée, qu'il freine l'hypophyse et abaisse le taux de testostérone plasmatique [3, 4] ;

STEG A., BENOIT G. — Prostatic carcinoma. Bilateral orchiectomy versus percutaneous administration of large doses of 17 β estradiol. A comparative study. (*In French*).
Ann. Urol., 1980, 17, n° 5, 286-288.

SUMMARY : Two preliminary studies, already published (*Urology*, October 1979, vol. 14-4) have demonstrated that : 1) 17 β estradiol (17 β E 2) is readily absorbed. This can be seen in the rise in the estrone and estradiol level in the blood. The 17 β E 2 lowers the plasma testosterone level. 2) A daily dose of 3 mg of diethylstilbestrol (DES) administered per os is biologically and clinically more active than 600 gamma of 17 β E 2. On the other hand, cardiovascular complications were noted in 23 % of the patients treated with DES and none in those treated with 17 β E 2. The purpose of this study was to determine whether the hormonal efficacy was enhanced by the administration of large doses of 17 β E 2. Thirty eight patients with untreated prostatic carcinomas were randomized in two groups. In one group, the patients received 1 200 gamma of 17 β e γ administered percutaneously. In the second, they were treated by bilateral orchiectomy. The study shows that, whereas orchiectomy lowers the plasma testosterone count dramatically, 17 β E 2, at this double dose (1 200 versus 600 gammas, cf. above) surprisingly does not lower it at all, but the plasma E 2 is substantially increased. The article discusses possible explanations of this phenomenon.

KEY-WORDS : Prostatic cancer. — Hormonotherapy. — Percutaneous hormonotherapy. — Orchiectomy. — 17 β estradiol.

— que le diéthylstilbœstrol (DES) à la dose de 3 mg est plus efficace que le 17 β -E2 à la dose de 600 gamma, mais au prix de 23 % de complications thrombo-emboliques [5].

Clinique Urologique (P^r A. Steg), Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75674 PARIS cedex 14.

Manuscrit reçu à la Rédaction le 12 avril 1983.

L'étude dont nous faisons état ici poursuit un double objectif :

- comparer les effets du 17 β-œstradiol et ceux de la castration ;
- voir si en doublant la dose de 17 β-œstradiol, l'effet anti-androgénique est accru.

MALADES ET MÉTHODES

Trente-huit malades porteurs d'un cancer de la prostate jamais traité ont été répartis en 2 groupes de 19 patients :

- un groupe traité par 4 doses d'E2 appliquées en friction sur la peau ;
- un groupe traité par orchidectomie bilatérale.

Avant et après un mois de traitement, les malades ont été étudiés cliniquement et biologiquement par dosages radio-immunologiques du 17 β-œstradiol, de la testostérone et de la LH.

RÉSULTATS

Sur le plan clinique

On note que dans le 1^{er} groupe, 50 % des malades n'ont pas appliqué correctement le gel et parmi ceux qui l'ont fait correctement, 10 % seulement ont été cliniquement améliorés, dans le 2^e groupe, 20 % ont refusé la castration et parmi ceux qui l'ont acceptée, 33 % ont été améliorés.

Sur le plan biologique

Nous avons constaté que l'administration de 17 β-œstradiol entraîne des modifications biologiques significatives ; le 17 β-E2 est très bien absorbé, la testostérone est abaissée et la LH et la FSH sont également abaissées (tableau I).

Mais lorsque l'on compare ces effets avec ceux obtenus par castration, et avec ceux également observés après administration de 3 mg de diéthylstilbœstrol (dans notre précédente étude), les résultats sont beaucoup moins brillants. En effet :

- la testostérone plasmatique est modérément abaissée par le 17 β-E2 alors que la chute est beaucoup plus prononcée avec le DES et est spectaculaire avec la castration (tableau II) ;
- la freination hypophysaire est comparable avec le 17 β-E2 et le DES et naturellement l'orchidectomie augmente la LH (tableau III) ;
- si l'on compare les résultats obtenus avant et après traitement, il apparaît clairement que si avant traitement les chiffres sont comparables, après traitement la chute n'est prononcée qu'avec le DES et surtout avec l'orchidectomie (tableau IV).

TABLEAU I. — Comparaison des taux de E2, testostérone, LH, FSH avant et après un mois de traitement, par quatre doses de E2.

		Avant traitement	Après traitement	
E2	pg/ml	52 ± 30	473 ± 375	P < 0,05
Testostérone	ng/ml	4,6 ± 2,3	2,6 ± 1,6	P < 0,05
LH	mUI/ml	2,6 ± 0,9	1,7 ± 0,8	P < 0,05
FSH	mUI/ml	4,1 ± 1,8	1,9 ± 1,2	P < 0,05

TABLEAU II. — Comparaison des taux de testostérone après un mois de traitement par 4 doses de E2, 3 mg de DES et la pulpectomie.

Testostérone ng/ml	E2 × 4 doses	2,6 ± 1,6	P < 0,01 NS	P < 0,01
	DES 3 mg	0,51 ± 0,9		
	Pulpectomie	0,2 ± 0,1		

TABLEAU III. — Comparaison du taux de LH après un mois de traitement par 4 doses de E2, 3 mg de DES et la pulpectomie.

LH mUI/ml	E2 × 4 doses	1,7 ± 0,8	NS P < 0,01	P < 0,01
	DES 3 mg	1,6 ± 1,2		
	Pulpectomie	19 ± 8		

TABLEAU IV. — Comparaison des taux de testostérone et de LH avant et après un mois de traitement par 4 doses de E2, 3 mg de DES et la pulpectomie.

		Testostérone ng/ml	LH mUI/ml
E2 × 4 doses	Avant traitement	4,6 ± 2,3	2,6 ± 0,9
	Après traitement	2,6 ± 1,6	1,7 ± 0,8
DES 3 mg	Avant traitement	4,2 ± 1,3	4 ± 3,2
	Après traitement	0,51 ± 0,9	1,6 ± 1,2
Pulpectomie	Avant pulpectomie	5 ± 1,6	5,5 ± 6
	Après pulpectomie	0,2 ± 0,1	19 ± 8

TABLEAU V. — Comparaison des taux de E2, testostérone, LH après un mois de traitement, par deux et quatre doses de E2.

		E2 × 2 doses	E2 × 4 doses	
E2	pg/ml	107 ± 81	473 ± 375	P < 0,05
Testostérone	ng/ml	1,8 ± 1,6	2,6 ± 1,6	NS
LH	mUI/ml	2 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS

Deuxième objectif de cette étude

Il est de voir si en doublant la dose d'E2, on accentue l'effet anti-androgénique. Dans le tableau V sont comparés les effets de deux doses d'E2 et de quatre doses d'E2. Dans les deux cas, E2 est très bien absorbé. Dans les deux cas, la freination hypophysaire est identique, mais par contre, non seule-

ment la testostérone plasmatique n'est pas plus abaissée avec quatre doses, mais elle semble même l'être beaucoup moins.

Cette différence se retrouve également sur le plan clinique puisque avec quatre doses, 10 % de patients ont été améliorés alors qu'avec deux doses, on avait obtenu 30 % d'amélioration.

Comment ce résultat peut-il s'expliquer ?

Peut-être cela tient-il aux effets contraires de l'E2 sur les androgènes. En effet :

— d'une part E2 freine l'activité hypophysaire, ce qui entraîne une chute de la sécrétion de testostérone testiculaire, et dans le même temps E2 diminue l'activité 5 alpha-reductase de la prostate [6] ;

— d'autre part, E2 provoque une augmentation de la TEBG et entre en compétition avec la testostérone libre sur cette TEBG [7] et de la sorte, aug-

mente la proportion de testostérone libre active. Par ailleurs, la testostérone augmente également le taux des récepteurs aux androgènes intra-cytoplasmiques.

CONCLUSION

Ce travail montre que E2 est bien absorbé par voie per-cutanée et n'entraîne pratiquement pas d'accidents cardiovasculaires.

Par contre, il apparaît que l'effet anti-androgénique est nettement moindre par cette voie que celui obtenu par le diéthylstilbœstrol et la castration, et qu'en tout cas, ce n'est pas en augmentant la dose d'E2 que l'on peut améliorer l'efficacité.

Communication présentée à la séance du 20 décembre 1982 de la Société Française d'Urologie.

RÉFÉRENCES

- BLACKARD C.E., DOE K.P., MELLINGER G.T., BYAR D.P. — Incidence of cardio-vascular disease and death in patients receiving diethylstilbestrol for carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1970, 26, 249-255.
- BYAR D.P. — The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's study of cancer of the prostate. *Cancer*, 1973, 32, 1127.
- STEG A., BENOIT G. — Percutaneous 17 β estradiol in treatment of cancer of prostate. *Urology*, 1979, 14, 373-375.
- STEG A., BENOIT G., LIMOUSIN-LAMOTTE A., MAHOU-DEAU J., CAILLENS M., RAICHVARG D. — Cancer de la prostate : effets métaboliques des bêta-œstradiol par voie per-cutanée. *Nouv. Presse Méd.*, 1979, 8, 3801-3802.
- STEG A., BENOIT G., MAISONNEUVE P. et coll. — Etude comparative du diéthylstilbœstrol et du 17 β estradiol per-cutané dans le traitement du cancer de la prostate. *Ann. Urol.*, 1983, 17, 4, 197-202.
- BONNE C., RAYNAUD J.P. — Inhibition of 5 alpha-reduction activity of rate prostate by estradiol derivatives. *Biochimie*, 1973, 35, 227.
- LÜKKARINEN O., HAMMOND G.L., KONTURI M., VIHKO B. — Testicular steroid secretion and peripheral serum steroid concentration in patients with prostate carcinoma after short term estrogen treatment. *Invest. Urol.*, 1979, 16, 453-456.
- MOORE R.J., GAZAN J.M., WILSON T.D. — Regulation of cytoplasmic dihydrotestosterone binding in dog prostate by 17 beta-estradiol. *J. Clin. Invest.*, 1979, 63, 351.



ANNALES DE RADIOLOGIE

Rédaction : 46, bd de Latour-Maubourg, 75340 PARIS CEDEX 07

ABONNEMENTS

(8 numéros par an)

	France	Etranger
— Abonnement simple	750 F	900 F
— Tarif spécial pour les candidats au C.E.S. de Radiologie	375 F	
— Abonnement couplé avec la SEMAINE DES HÔPITAUX (réservé aux médecins).....	1 200 F	

Service abonnements, 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS CEDEX 06 — Tél. 548.42.60

Règlement au C.C.P. « La Semaine des Hôpitaux » Paris 877-22 F ou par chèque bancaire à l'ordre de « La Semaine des Hôpitaux ».

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après la réception du règlement.