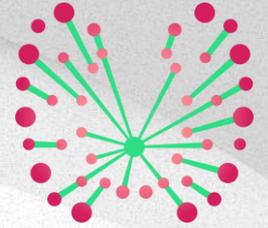




UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE SANTA CATARINA

12º ENDO  SB  
EM SC  
SUL

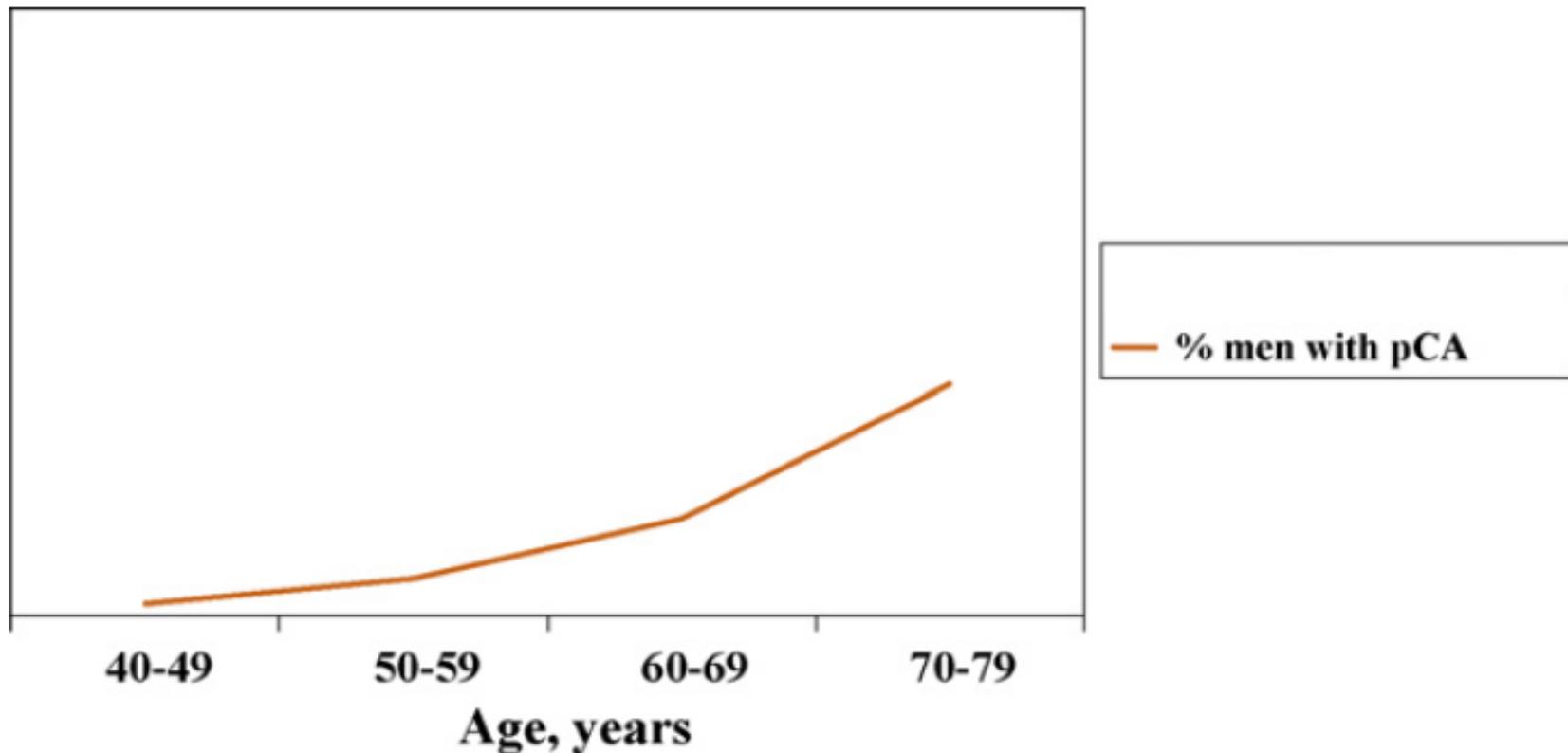


# TESTOSTERONA E PRÓSTATA

**MARCELO FERNANDO RONSONI**

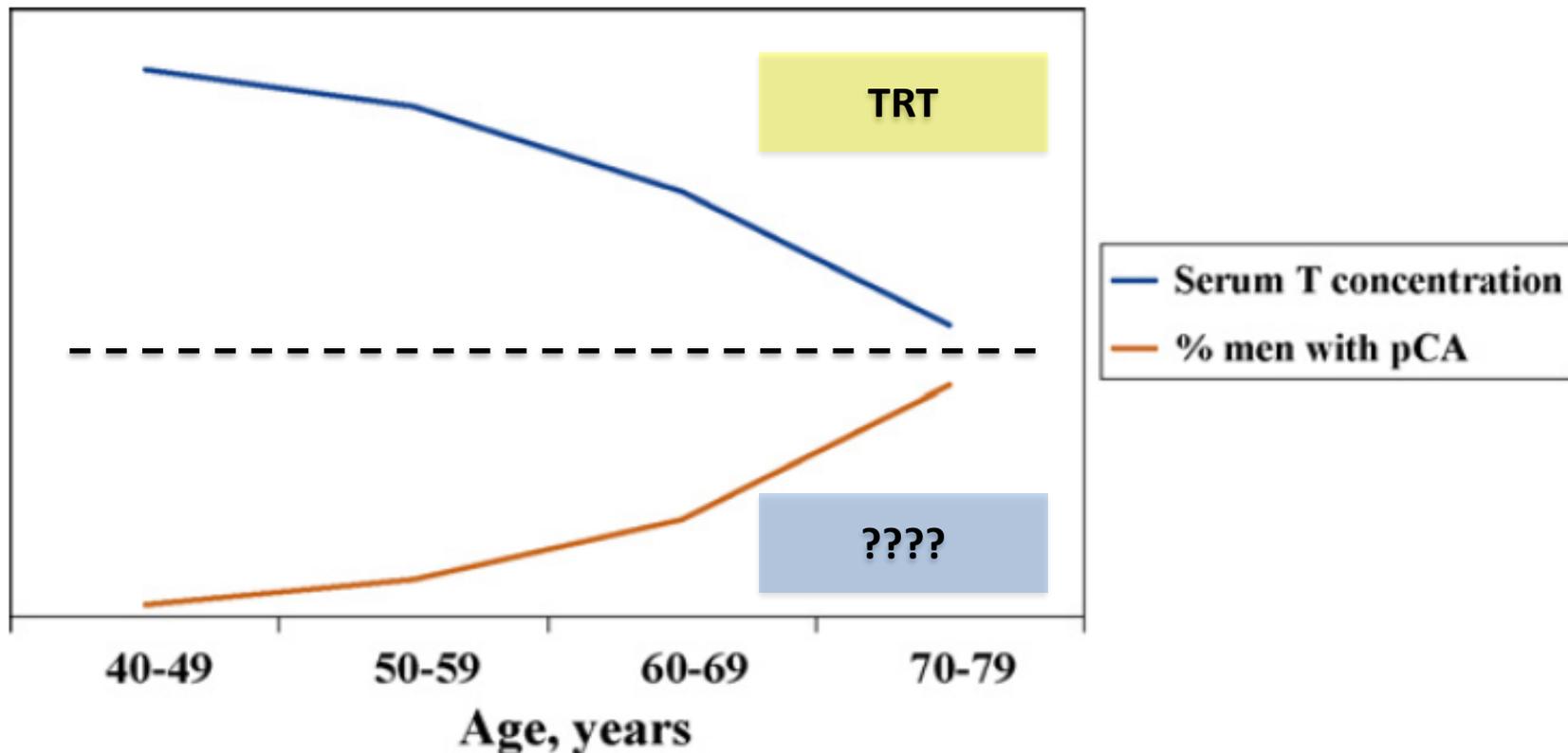
Médico Endocrinologista e Metabologista titulado pela SBEM  
Professor Convidado de Endocrinologia e Metabologia da UFSC  
Doutor em Ciências Médicas pela UFSC

# Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth



# Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth

CA PRÓSTATA > DOENÇA ANDROGÊNIO DEPENDENTE ?



# RACIONAL TEÓRICO



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

**PRÓSTATA NECESSITA DOS ANDROGÊNIOS PARA SE DESENVOLVER**

**FISIOLOGICAMENTE PARECE PLAUSÍVEL A ASSOCIAÇÃO: TESTO X CA PRÓSTATA**

**ESTUDOS NÃO CONSEGUIRAM DEMONSTRAR ASSOCIAÇÃO: NÍVEIS TESTO X PSA**

**Feldman HA et al. JCEM. 2002; 87: 589**

**Monath JR et al. Urology. 1995; 46:58**

**Khera M et al. J Urol. 2011; 186: 1005-11**

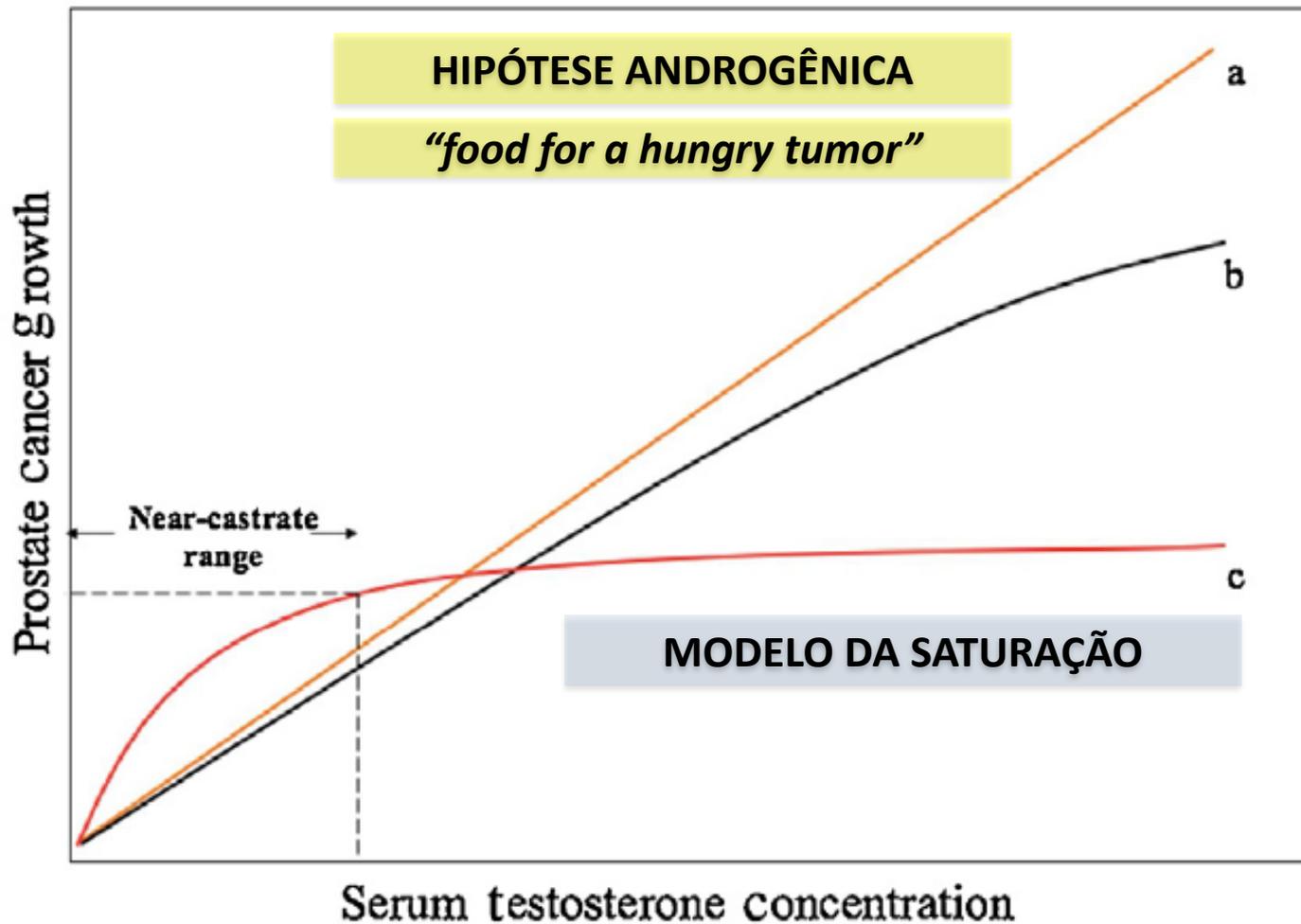
**Morgentaler A et al. J Sex Med. 2014; 11(11): 2818-25**

**Soares DFG et al. Testosterone: From basics to clinicas aspects. Pg: 285-97**

# TESTOSTERONA E CÂNCER DE PRÓSTATA

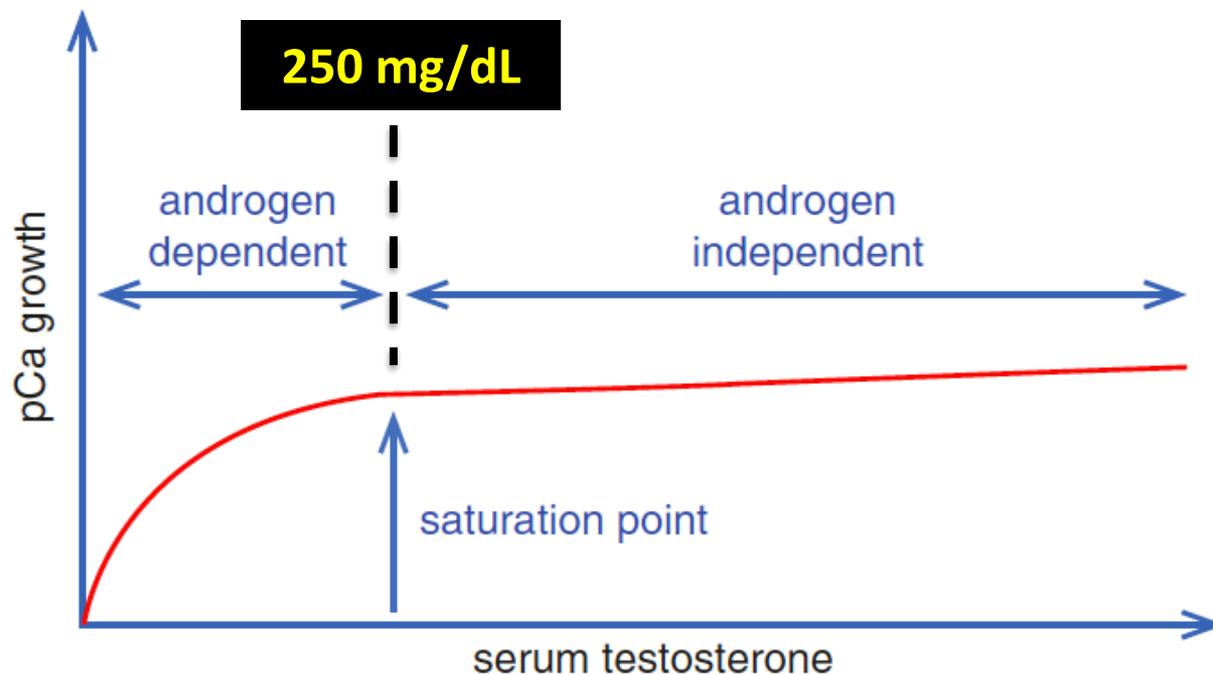


Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC



# MODELO DA SATURAÇÃO

## CAPACIDADE FINITA DOS RECEPTORES ANDROGÊNICOS



Morgentaler A et al. J Sex Med. 2014, 11(11): 2818-25

Rastrelli G et al. J Sex Med. 2013, 10(10): 2518-28

Khera M et al. J Urol. 2011, 186: 1005-11

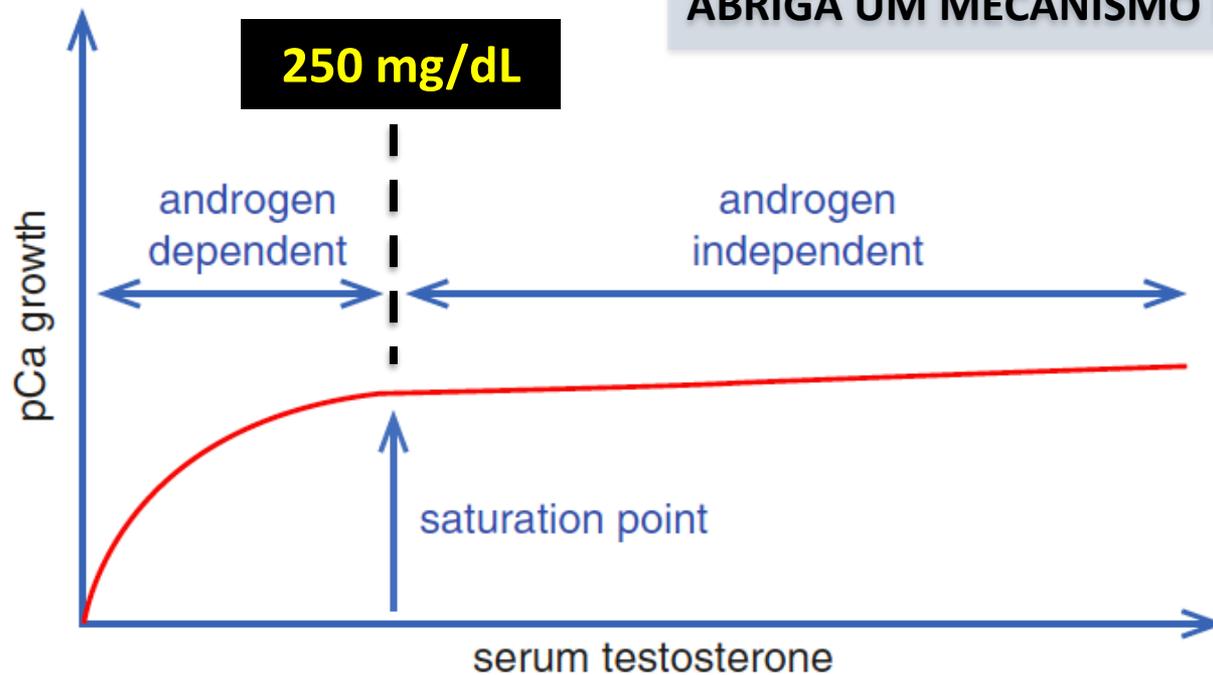
# MODELO DA SATURAÇÃO



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

CAPACIDADE FINITA DOS RECEPTORES ANDROGÊNICOS

ABRIGA UM MECANISMO HOMEOSTÁTICO HORMONAL



# TESTOSTERONA E CÂNCER DE PRÓSTATA



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

**NÃO** HÁ ESTUDOS CLÍNICOS BEM DESENHADOS QUE AVALIEM O RISCO DE  
CA DE PRÓSTATA EM HOMENS SUBMETIDOS A TRT

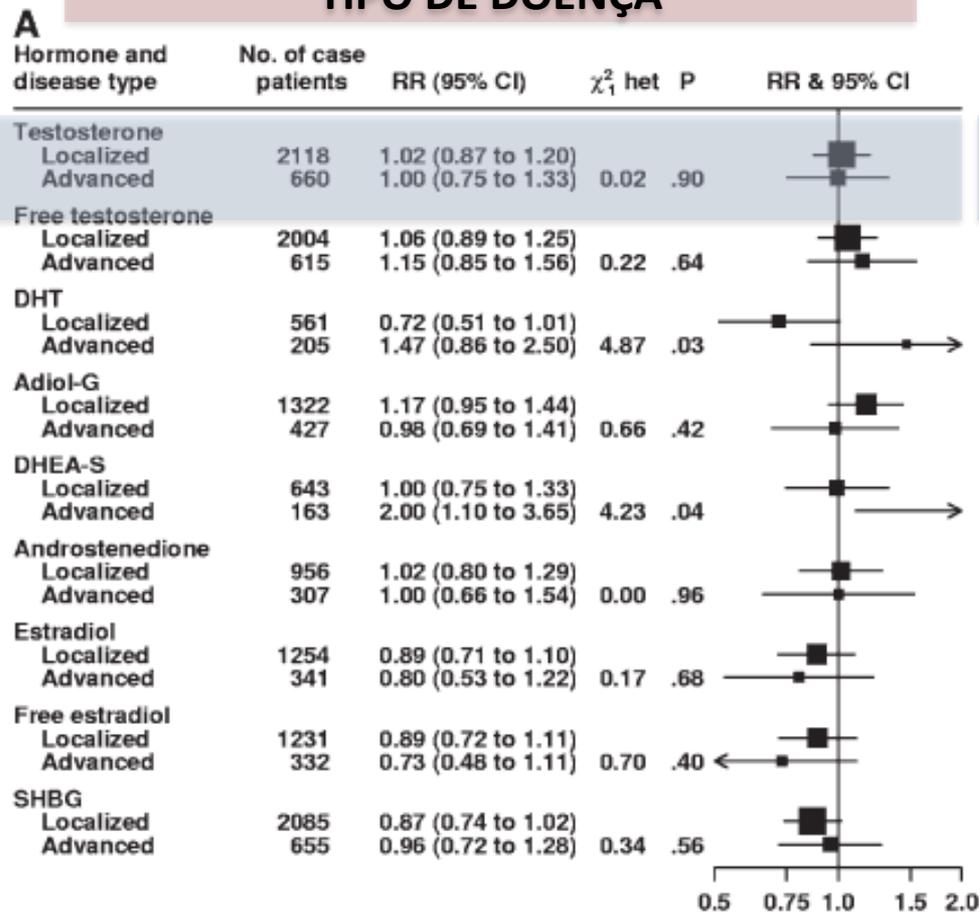
# Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group

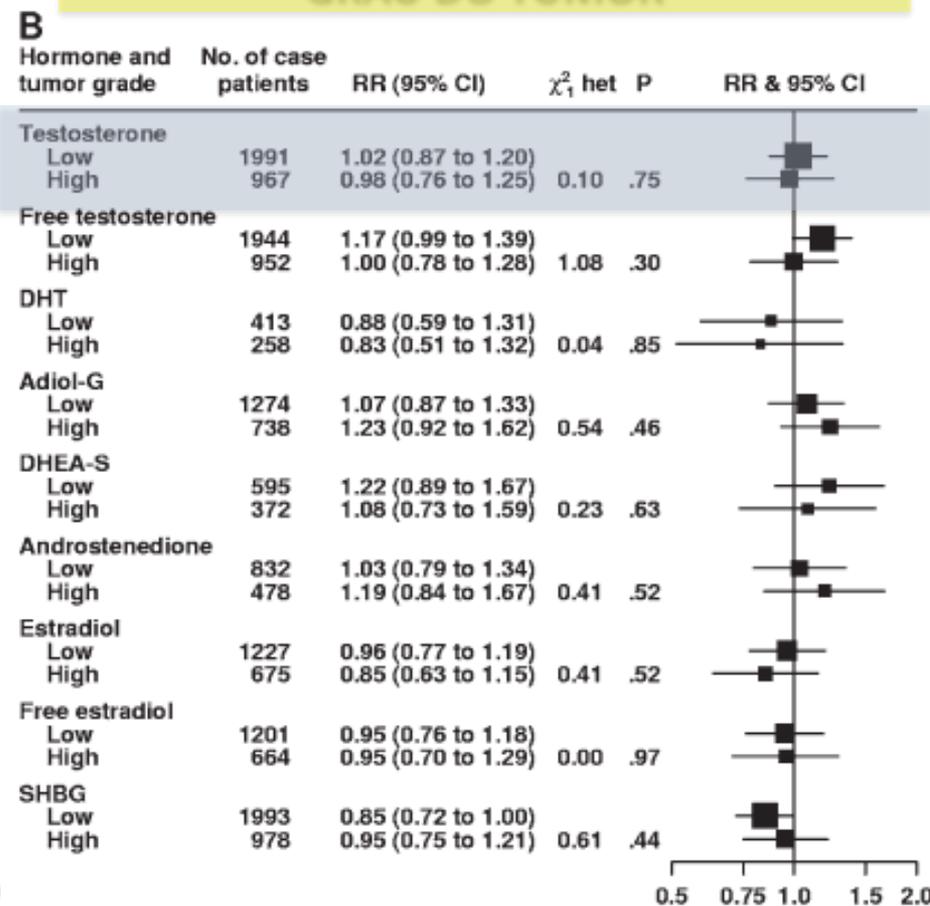


Endocrinologia  
e Metabolgia  
HU - UFSC

## TIPO DE DOENÇA



## GRAU DO TUMOR



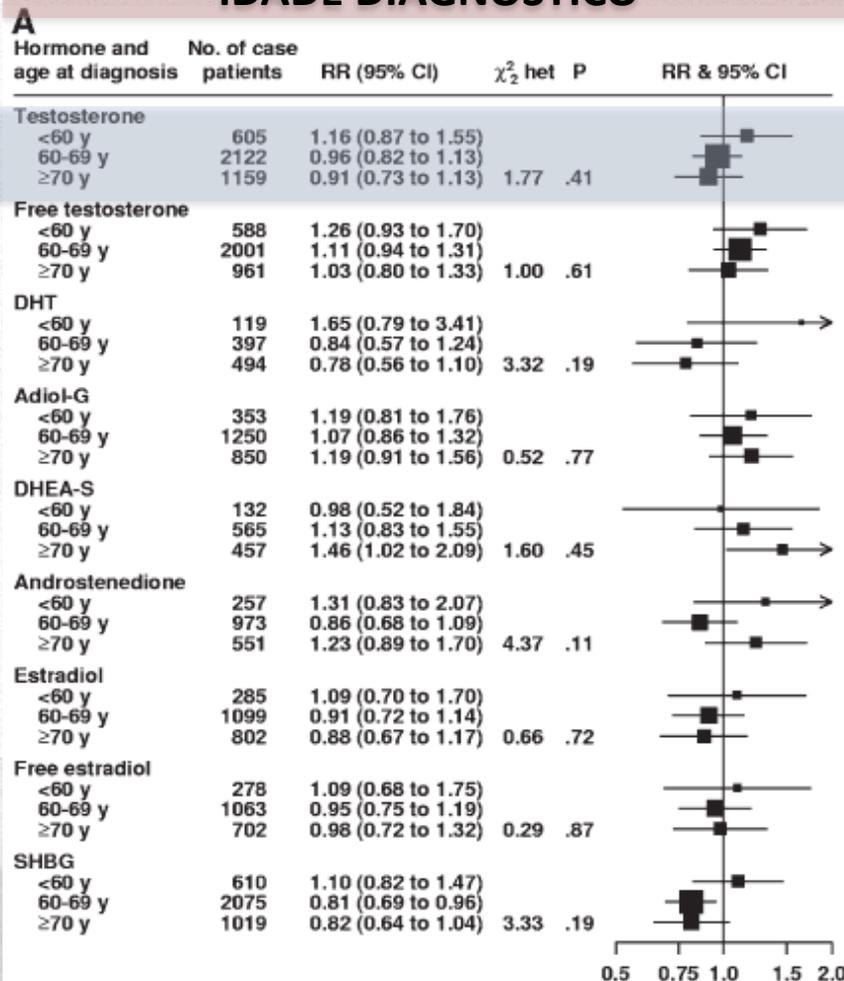
# Endogenous Sex Hormones and Prostate Cancer: A Collaborative Analysis of 18 Prospective Studies

Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group

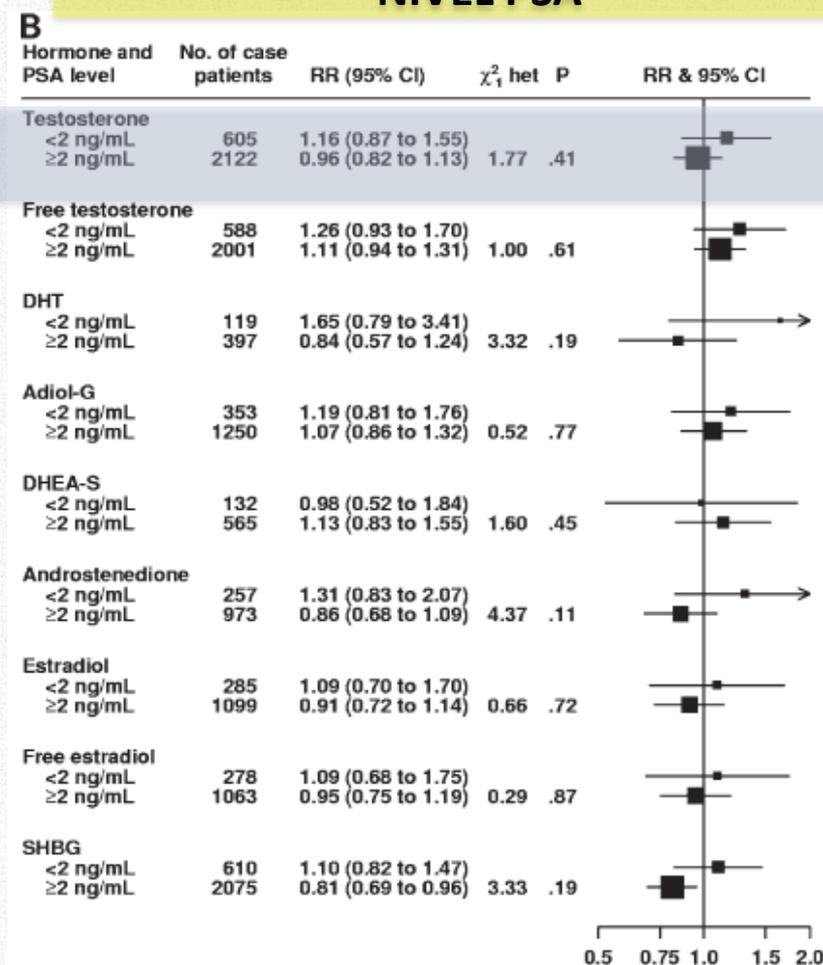


Endocrinologia  
e Metabolgia  
HU - UFSC

## A IDADE DIAGNÓSTICO



## B NÍVEL PSA



## REVIEW

# Testosterone therapy in hypogonadal men and potential prostate cancer risk: a systematic review

### REVISÃO SISTEMÁTICA → 11 ESTUDOS (TRT X PLACEBO)

GRUPO TRT	543 HOMENS	7 CASOS CA PRÓSTATA	1,3 %
GRUPO PLACEBO	333 HOMENS	5 CASOS CA PRÓSTATA	1,5 %

Shabsigh R et al. Int J Impot Reserch. 2009, 21: 9-23

## Long-Term Exposure to Testosterone Therapy and the Risk of High Grade Prostate Cancer

### ESTUDO COM BASE POPULACIONAL\_DADOS SEER (52.579 HOMENS COM CA PRÓSTATA)

**Table 2.** Clinical characteristics by tumor grade at diagnosis

	No. Low/Moderately Differentiated (%)	No. High Grade (%)
Testosterone user:		
Yes	448 (79.8)	116 (20.1)
No	37,922 (73.0)	14,023 (27.0)
Testosterone dose (No. injections):		
1-2	212 (80.6)	51 (19.4)
3-7	105 (82.7)	22 (17.3)
18 or Greater	141 (76.6)	43 (23.4)

**Table 3.** Adjusted OR of prostate tumor grade at diagnosis associated with testosterone use

	OR (95% CI)	
Testosterone therapy:		
No	1.00	(referent)
Yes	0.84	(0.67-1.05)

Baillarger J et al. J Urol. 2015, 194: 1-5

# CÂNCER DE PRÓSTATA

**NÃO** HÁ EVIDÊNCIA QUE A TRT CONVERTA LESÕES SUBCLÍNICAS EM CA PRÓSTATA CLINICAMENTE DETECTÁVEL

**EVIDÊNCIA 2 B**

Lunenfeld et al. Aging Male. 2015, 18 (1): 5-15

NÍVEIS **BAIXOS** DE TESTOSTERONA TOTAL TEM SIDO ASSOCIADOS A CA DE PRÓSTATA **MAIS AVANÇADOS** (ESTÁGIOS T3 E T4)

Lane BR et al. Urology. 2008, 72: 1240-5

Hoffman M et al. J Urol. 2000, 163: 824-7

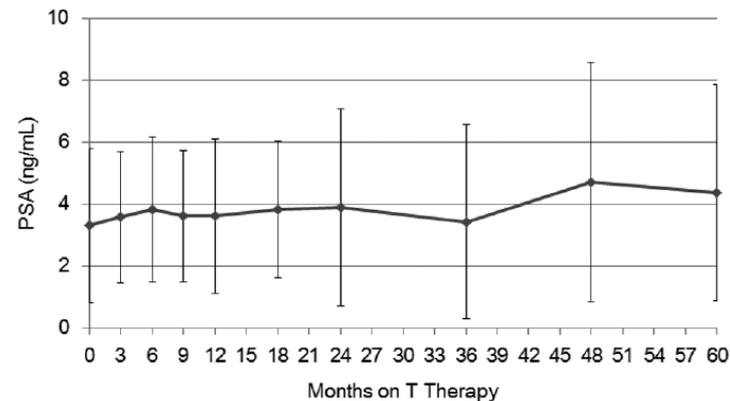
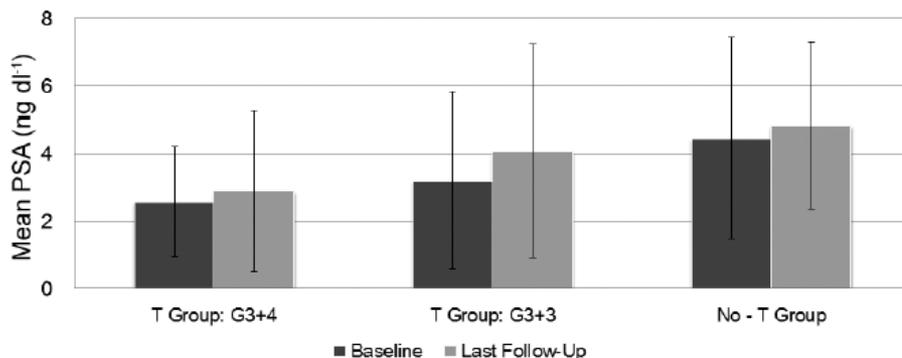
Massengill JC et al. J Urol. 2003, 169:1670-5

**MARGENS** CIRÚRGICAS **POSITIVAS** E **RECORRÊNCIA** BIOQUÍMICA PÓS PROSTATECTOMIA RADICAL TAMBÉM TEM SIDO ASSOCIADOS A NÍVEIS **SUBNORMAIS** DE TESTOSTERONA

Teloken C et al. J Urol. 2005, 174: 2178-80

Yamamoto S et al. Eur Urol. 2007, 52: 696-701

## Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? Preliminary results



**Table 1: Baseline characteristics and rate of progression for 28 men on T therapy while on AS for PCa and a comparison cohort of 96 men with untreated T deficiency on AS**

	<i>T group (n=28)</i>	<i>T group: Gleason 3+3 (n=22)</i>	<i>T group: Gleason 3+4 (n=6)</i>	<i>No-T group (n=96)</i>	<i>P (T group vs no-T group)</i>
Age (years)	59.4±8.1	61.6±8.75	61.2±10.1	61.3±6.9	0.221
Baseline total T (ng dl <sup>-1</sup> )	328.2±135.6	321.9±117.6	333.8±160.6	369.8±133.2	0.150
Baseline free T (ng dl <sup>-1</sup> )	0.89±0.7	0.95±8.01	0.82±3.62	0.88±0.34	0.917
Baseline PSA	3.29±2.50	3.21±2.63	2.58±1.64	4.46±2.98	0.061
Increase in PSA	1.02±2.65	1.04±2.73	0.54±1.02	0.22±2.87	0.183
Follow-up on AS (months)	38.9±18.6	42.9±16.5	24.2±20.2	42.7±24.0	0.442
Increase in Gleason score (%)	3 (10.7)	3 (13.6)	0	9 (9.38)	0.732
Biopsy progression (%)	9 (32.1)	7 (31.8)	2 (33.3)	43 (44.7)	0.280

Means are expressed as mean±s.d. PCa: prostate cancer; AS: active surveillance; PSA: prostate specific antigen; s.d.: standard deviation

# TESTOSTERONA PÓS TRATAMIENTO DE CA PRÓSTATA



Author, year	PCa treatment	N of patients	Follow-Up (months)	Variation of mean testosterone (ng/dL)	Variation of mean PSA (ng/mL)	PCa recurrence
Kaufman, 2004 [31]	RP	7	24	97–434	<0.1–<0.1	0
Agarwal, 2005 [32]	RP	10	19	197–591	<0.1–<0.1	0
Sarosdy, 2007 [36]	BT	31	54	188–498	5.3–<1.0	0
Khera, 2009 [33]	RP	57	36	255–459	<0.1–<0.1	0
Morales, 2009 [38]	EBRT	5	14.6	150–418	0.3–0.47	0
Morgentaler, 2011 [42]	AS	13	30	238–664	5.5–3.6	0
Pastuszak, 2013 [44]	BT, EBRT	13	45.6	178–368	0.3–0.66	0
Pastuszak, 2013 [44]	RP	103	27.5	261–460.5	0.004–0.007	4
Balbontin, 2014 [37]	BT	20	31	343–587	0.7–0.1	0
Pastuszak, 2015 [34]	BT, EBRT	98	40.8	209–420	0.075–0.09	6

*BT* brachytherapy, *EBRT* external beam radiation therapy, *RP* radical prostatectomy, *AS* active surveillance

# TESTOSTERONA PÓS TRATAMENTO DE CA PRÓSTATA



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

## REPOSIÇÃO TESTOSTERONA INTRAMUSCULAR

### 1 ) CIPIONATO DE TESTOSTERONA 200 MG



#### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Deposteron®** em qualquer uma das seguintes condições: reações alérgicas com o uso deste medicamento ou qualquer componente da fórmula; presença ou suspeita de câncer de próstata ou da glândula mamária em homens; presença ou história de tumores no fígado; se for mulher.

### 2 ) 4 ESTERES DE TESTOSTERONA (Propionato, Fenilpropionato, Isocaproato, Decanoato)



3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? Este medicamento é contraindicado para uso por pessoa que:

- tenha ou teve um tumor de próstata ou mama, ou que suspeite apresentar algum desses tumores.
- seja alérgica a um ou mais dos componentes da fórmula do produto.

### 3 ) UNDECADONATO TESTOSTERONA 1000 MG

#### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

**Nebido** (undecilato de testosterona) não deve ser utilizado na presença das condições descritas a seguir. Caso apresente qualquer uma destas condições, informe seu médico.

- alergia (hipersensibilidade) ao undecilato de testosterona ou qualquer um dos componentes do produto;
- presença ou suspeita de câncer, androgênio-dependente, de próstata ou da glândula mamária do homem;



# TESTOSTERONA PÓS TRATAMENTO DE CA PRÓSTATA



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

## REPOSIÇÃO TESTOSTERONA TRANSDÈRMICA

### 1 ) SOLUÇÃO HIDROALCÓLICA (AXERON ®)



AXERON é contraindicado em:

- Homens com carcinoma de mama ou com suspeita ou confirmação de carcinoma de próstata.
- Mulheres que estejam grávidas, que pretendam engravidar ou que estejam amamentando. AXERON pode causar danos ao feto quando administrado em mulheres grávidas, e também pode causar reações adversas graves em bebês lactentes.
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes da fórmula.

### 2) TESTOSTERONA GEL (ANDROGEL ®)

Androgel® é contra-indicado:

Nos casos de câncer da próstata ou de câncer da glândula mamária do homem conhecidos ou suspeitos.

Nos casos de hipersensibilidade conhecida à testosterona ou a qualquer outro componente do gel.

**Este medicamento é contra-indicado para uso em mulheres.**



# PATOLOGIAS BENIGNAS



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HPB)

SINTOMAS DO TRATO URINÁRIO BAIXO (LUTS)

**NÃO** HÁ EVIDÊNCIAS QUE TRT AUMENTE O RISCO DE HPB OU AGRAVE O LUTS

HÁ UMA RELAÇÃO BEM ESTABELECIDADA ENTRE HPB/LUTS E TESTO BAIXA

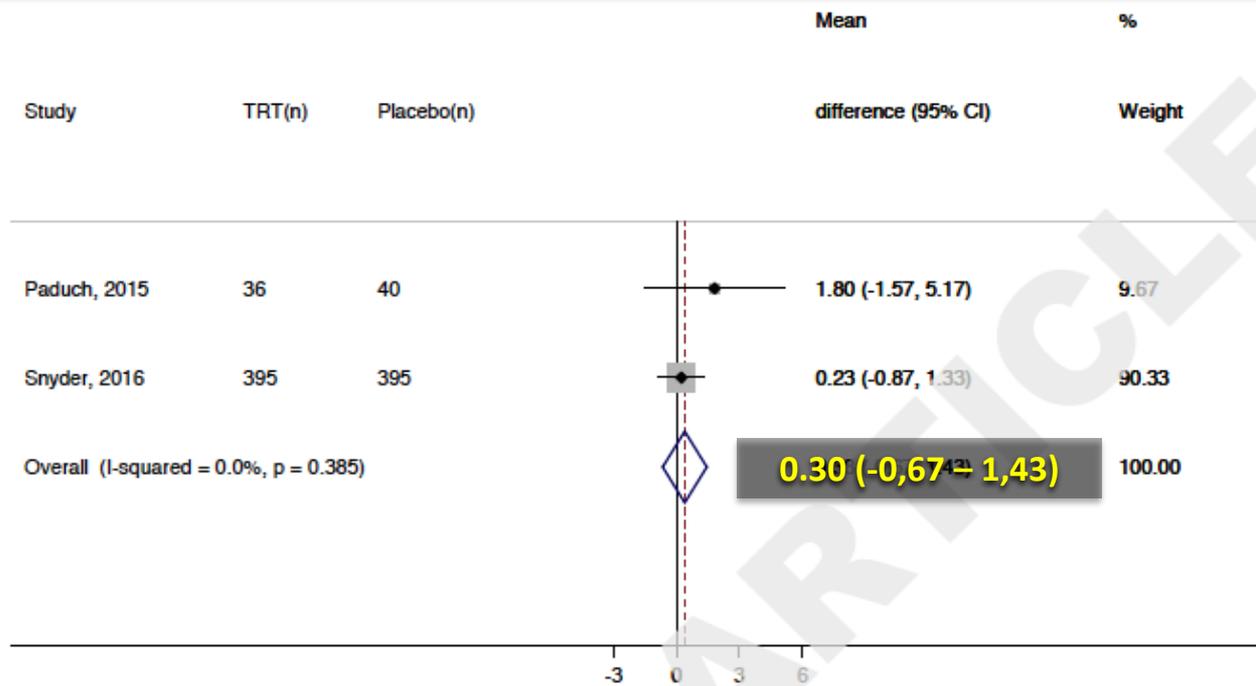
ALGUNS ESTUDOS SUGEREM QUE TRT MELHORE LUTS EM HOMENS HIPOGONÁDICOS E HPB LEVE

**EVIDÊNCIA 2 B**

# The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.

Efficacy outcomes by constructs	Effect size (95% CI)	No of participants (Total studies)	Quality of evidence (domains of concern)
<b>Adverse events outcomes</b>			
Lower urinary tract symptoms	MD: 0.38 (-0.67, 1.43)	866 (2)	Moderate (imprecision)
Erythrocytosis	RR: 8.14 (1.87, 35.40)	1579 (3)	High

## IPSS



# Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

## MUITO ALTO RISCO DE EVENTOS ADVERSOS:

CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO

1 |

## MODERADO A ALTO RISCO DE EVENTOS ADVERSOS:

NÓDULO OU ENDURAÇÃO NA PRÓSTATA NÃO AVALIADO

1 |

PSA > 4 ng/mL (>3 ng/mL EM INDIVÍDUOS ALTO RISCO: HX FAMILIAR EM PARENTE DE PRIMEIRO GRAU OU AFROAMERICANOS) NÃO AVALIADOS

1 |

LUTS GRAVE ASSOCIADO COM HPB (AUA/IPSS >19)

1 |

# Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline

## HOMENS HIPOGONÁDICOS CONSIDERADOS PARA TRT:

IDADE

55 A 59 ANOS

EXPECTATIVA DE VIDA > 10 ANOS

DISCUTIR OS RISCOS X BENEFÍCIOS DA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DO RISCO DE CA PRÓSTATA

ENVOLVER O PACIENTE NA DECISÃO COMPARTILHADA DO MONITORAMENTO

2 | ✕ □ □ □

# Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline

**HOMENS HIPOGONÁDICOS CONSIDERADOS PARA TRT:**

**IDADE**

**40 E 69 ANOS**

**AUMENTO DE RISCO DE CA DE PRÓSTATA**

**DISCUTIR OS RISCOS X BENEFÍCIOS DA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DO RISCO DE CA PRÓSTATA**

**2 | ☒ ☐ ☐ ☐**

# MONITORIZAÇÃO

**Table 9. Monitoring Men Receiving T Therapy**

HOMENS **55-69** OU **40-69** ANOS COM ALTO RISCO E **OPTARAM POR MONITORIZAR**

**EVIDÊNCIA ?**

TOQUE RETAL

PRÉ TRT

3 A 12 MESES

**EVIDÊNCIA 2B**

PSA

PRÉ TRT

3 A 12 MESES

Após > conforme diretrizes de Ca próstata

AVALIAÇÃO UROLÓGICA SE:

**1,0 ng/mL**

**VELOCIDADE DE AUMENTO ?**

**EVIDÊNCIA 2A**

- ELEVÇÃO PSA DE 1,4 ng/mL DO BASAL → PERÍODO DE 12 MESES DO TTO

- PSA CONFIRMADO > 4ng/mL EM QUALQUER MOMENTO

- ANORMALIDADES AO TOQUE RETAL

- PIORA SUBSTANCIAL NO SINTOMAS LUTS

Lunenfeld et al. Aging Male. 2015, 18 (1): 5-15

Bashin S et al. JCEM. 2018, 103 (5): 1715 – 44

# CONCLUSÕES



Endocrinologia  
e Metabologia  
HU - UFSC

É CONSENSO QUE A TERAPIA COM TESTOSTERONA **É EFICAZ** NO CONTROLE DOS SINTOMAS E NA QUALIDADE DE VIDA

PACIENTES COM **HPB** TRATADOS COM TESTO NECESSITAM **VIGILÂNCIA** E OS SINTOMAS APRESENTADOS RARAMENTE SÃO RELEVANTES DO PONTO DE VISTA CLÍNICO

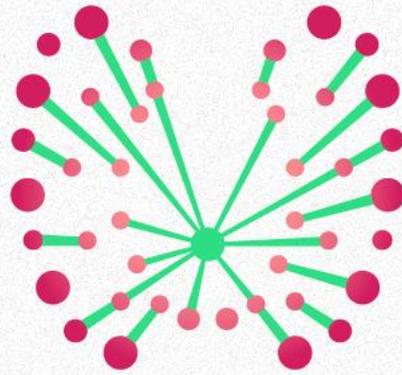
NENHUM ESTUDO FOI DESENHADO PARA ESTABELECEM RISCO CA DE PRÓSTATA

O RISCO REAL DE CA PRÓSTATA EM HOMENS TRATADOS COM TESTO É DESCONHECIDO  
**MANTER VIGILÂNCIA !**

TRT APÓS TRATAMENTO DE CA PRÓSTATA? PACIENTES EM VIGILÂNCIA ATIVA?

**SEMPRE INDIVIDUALIZAR! AVALIAR RISCOS X BENEFÍCIO**

**OBRIGADO !**



# Endocrinologia e Metabologia HU - UFSC



---

[ronsoni.marcelo@gmail.com](mailto:ronsoni.marcelo@gmail.com)