



**IPOGONADISMO,
PATOLOGIA PROSTATICA
E DISFUNZIONI SESSUALI:**

Endocrinologo ed Urologo a confronto

**28 SETTEMBRE 2018
MILANO**

**Ipogonadismo
e carcinoma prostatico
quando si può trattare
con testosterone?**

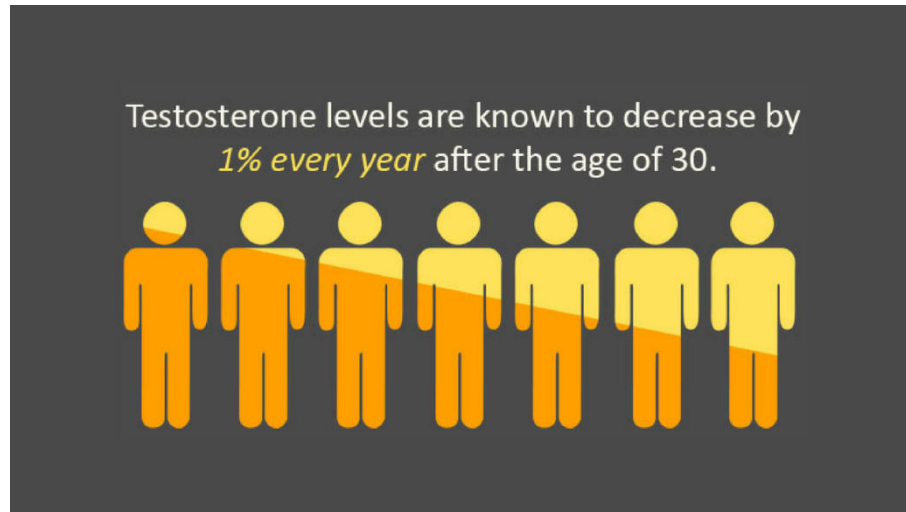
FABIO LANFRANCO

**S.S. Andrologia, Seminologia, Crioconservazione, Disforia di Genere
S.C.D.U. ENDOCRINOLOGIA, DIABETOLOGIA E METABOLISMO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE
UNIVERSITÀ DI TORINO**

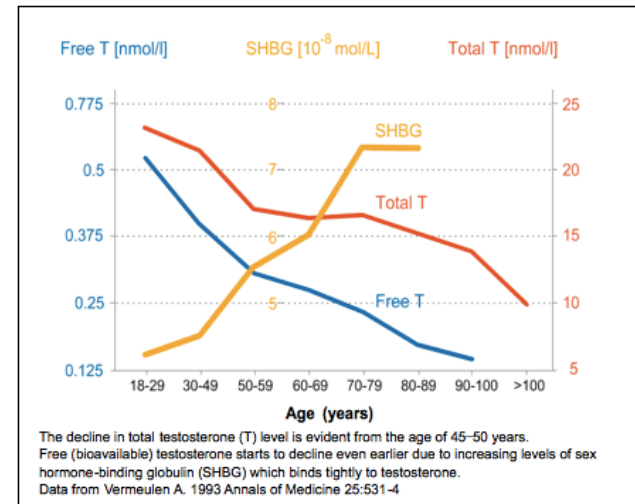
Partiamo da 2 considerazioni:

1) I pazienti con carcinoma prostatico vivono sempre più a lungo

2) L'ipogonadismo aumenta con l'età



Age-related Decline in Testicular Function



Review Article

pISSN: 2287-4208 / eISSN: 2287-4690
World J Mens Health 2018 May 36(2): 103-109
<https://doi.org/10.5534/wjmh.170007>

The World Journal of
Men's Health



Shifting the Paradigm of Testosterone Replacement Therapy in Prostate Cancer

Michael A. Bell^{id}, Jeffrey D. Campbell^{id}, Gregory Joice^{id}, Nikolai A. Sopko^{id}, Arthur L. Burnett^{id}

The James Buchanan Brady Urological Institute and Department of Urology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Historically, prostate cancer has been a contraindication for TRT in men with LOH.

Low-powered studies completed in the 1940s demonstrated that men with metastatic prostate cancer had both a clinical and biochemical improvement with androgen deprivation therapy (ADT) and, conversely, testosterone administration accelerated prostate cancer.

This work by Huggins earned him the 1966 Nobel Prize in Physiology or Medicine and established that prostate cancer development and growth was directly proportional to androgenic activity in the body.

Wang C, et al. Eur J Endocrinol 2008;159:507-14.

Bassil N, et al. Ther Clin Risk Manag 2009;5:427-48.

Huggins C, Hodges CV. Cancer Res 1941;1:293-7.

Over the past decade, mounting evidence has warranted a reevaluation of these traditional assumptions and has led to a fundamental [paradigm shift](#).

The **Saturation Model** has emerged as a competing theory and is based on the observation that androgens have a limited ability to stimulate prostate cancer growth through the androgen receptor (AR) at serum concentrations below the physiologic range and androgen supplementation beyond the point of androgen-AR binding saturation has little further effect.

This would allow for new therapeutic options for TRT in patients with a history of prostate cancer.



Morgentaler A, Traish AM. Eur Urol 2009;55:310-20.
Morgentaler A. J Sex Med 2008;5:1834-40.

Si può trattare con T un ipogonadico con **pregressa neoplasia prostatica?**

Un argomento attualmente molto discusso e sul quale vi sono pareri discordanti, è la possibilità di trattare con testosterone soggetti ipogonadici che hanno effettuato il trattamento chirurgico eradicante per carcinoma prostatico.

Alcuni autori ritengono che, dopo un **periodo** senza evidenza di ripresa della neoplasia, può essere considerata, nei soggetti ipogonadici, la possibilità di iniziare il trattamento ormonale sostitutivo con testosterone.

Should Hypogonadal Men With Prostate Cancer Receive Testosterone?



The timing of T therapy initiation remains undefined but it has been vaguely described as “after a prudent interval,” which, of course, is of little help to the clinician. I believe (without much evidence to support it) that for men who underwent radical prostatectomy the “prudent interval” is achieved once the PSA is no longer detectable. This nadir can be reached fairly early, depending on the pre-operative levels. The situation is less simple for men who received radiotherapy since undetectable levels might not ever be achieved. For these men I would consider initiation of T therapy after a persistent PSA nadir has been reached. The advantage of early initiation of T supplementation is that an increase in PSA may indicate incomplete ablation of the cancer, in which case additional curative measures may be considered, something akin to a challenge test.

Non è chiaro quanto tempo debba essere trascorso dalla eradicazione!



Si può trattare con T un ipogonadico con ~~pregressa~~ neoplasia prostatica?

Un argomento attualmente molto discusso e sul quale vi sono pareri discordanti, è la possibilità di trattare con testosterone soggetti ipogonadici che hanno effettuato il trattamento chirurgico eradicante per carcinoma prostatico.

Alcuni autori ritengono che, dopo un periodo senza evidenza di ripresa della neoplasia, può essere considerata, nei soggetti ipogonadici, la possibilità di iniziare il trattamento ormonale sostitutivo con testosterone.

Should Hypogonadal Men With Prostate Cancer Receive Testosterone?

The timing of T therapy initiation remains undefined but it has been vaguely described as “after a prudent interval,” which, of course, is of little help to the clinician. I believe (without much evidence to support it) that for men who underwent radical prostatectomy the “prudent interval” is achieved once the PSA is no longer detectable. This nadir can be reached fairly early, depending on the pre-operative levels. The situation is less simple for men who received radiotherapy since undetectable levels might not ever be achieved. For these men I would consider initiation of T therapy after a persistent PSA nadir has been reached. The advantage of early initiation of T supplementation is that an increase in PSA may indicate incomplete ablation of the cancer, in which case additional curative measures may be considered, something akin to a challenge test.

Non è chiaro quanto tempo debba essere trascorso dalla eradicazione!



Suddividiamo i pazienti con carcinoma prostatico in 3 gruppi:

- 1** **Pazienti sottoposti a prostatectomia radicale**
- 2** **Pazienti con ca prostata sottoposti a radioterapia/brachiterapia**
- 3** **Pazienti con ca prostata in sorveglianza attiva**

1

TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY FOLLOWING DEFINITIVE PROSTATE CANCER TREATMENT

Radical prostatectomy

A retrospective review on hypogonadal men with prostate cancer resulted in the first published case reports of TRT in 2004.

In this series Kaufman and Graydon reported on **7 hypogonadal men** with mostly low risk prostate cancer who had undergone curative radical prostatectomy and subsequently had LOH treated with TRT.

Although there was variable follow-up, **none** of these patient had biochemical or clinical evidence of cancer recurrence at a median of 12-months.

Agarwal and Oefelein reported on **10 men** with a history of predominantly intermediate risk prostate cancer treated with radical retropubic prostatectomy who developed hypogonadism and initiated TRT.

This group had a median follow-up of 19 months during which **no PSA recurrences** were reported; however, **a statistically significant improvement in both total testosterone and hypogonadal symptoms was observed.**

Kaufman JM, Graydon RJ. J Urol 2004;172:920-2.

Agarwal PK, Oefelein MG. J Urol 2005;173:533-6.

1

Radical prostatectomy

In 2013, Pastuszak et al. compared **103 hypogonadal men** with prostate cancer treated with TRT after prostatectomy to 49 untreated eugonadal men after prostatectomy for prostate cancer. The median **followup** period for this cohort was **27.5 months** and the **median interval from prostatectomy to TRT was just over 1 year**.

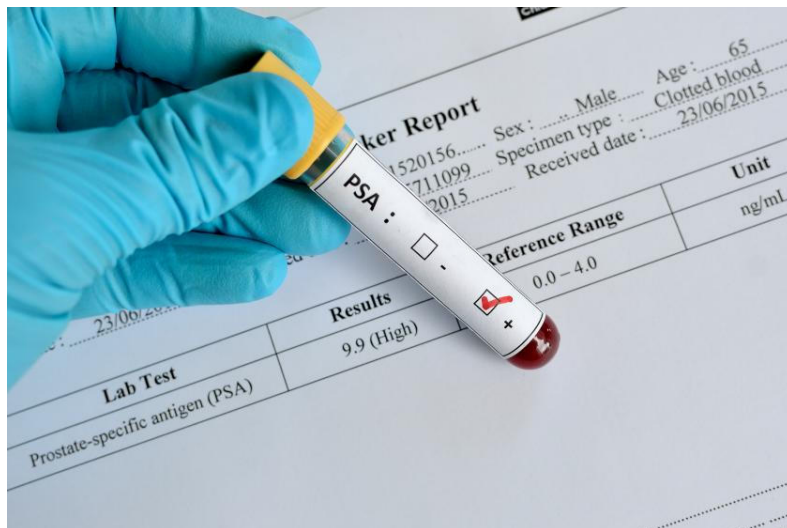
There was a small, but statistically significant increase in PSA in high- and intermediate-risk patients in the TRT group. However, the control group who received no TRT saw more prostate cancer recurrences than the treatment group which had a higher PSA level.

2

Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer After Radiotherapy

At a median follow-up of 5 years, Sarosdy reported on **31 men** with primarily low-risk prostate cancer who received TRT after prostate brachytherapy.

There were no biochemical recurrences in these patients, and the authors support the use of TRT with caution and close follow-up after prostate brachytherapy.



2

Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer After Radiotherapy

In 2013, Pastuszak et al. evaluated **13 men** with low and intermediate risk prostate cancer treated with TRT for a median of 30 month after brachytherapy or external beam radiotherapy (EBRT) and found no biochemical recurrences.

2

Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer After Radiotherapy

To date, the largest series of men given TRT following brachytherapy or EBRT for prostate cancer is a multi-institutional cohort of **98 patients**.

This group consisted predominantly of low- or intermediate-risk prostate cancer and had a median **follow up of 40.8 months**. Six (6.1%) of the men from this 2015 study met criteria for **biochemical recurrence** during the study period and two of them subsequently required ADT.

The authors noted that the 6% biochemical recurrence rate was lower than previously published rates among radiation therapy studies.

The limited sample size, and retrospective, single-arm cohort design prevents definitive conclusions from this study.

3

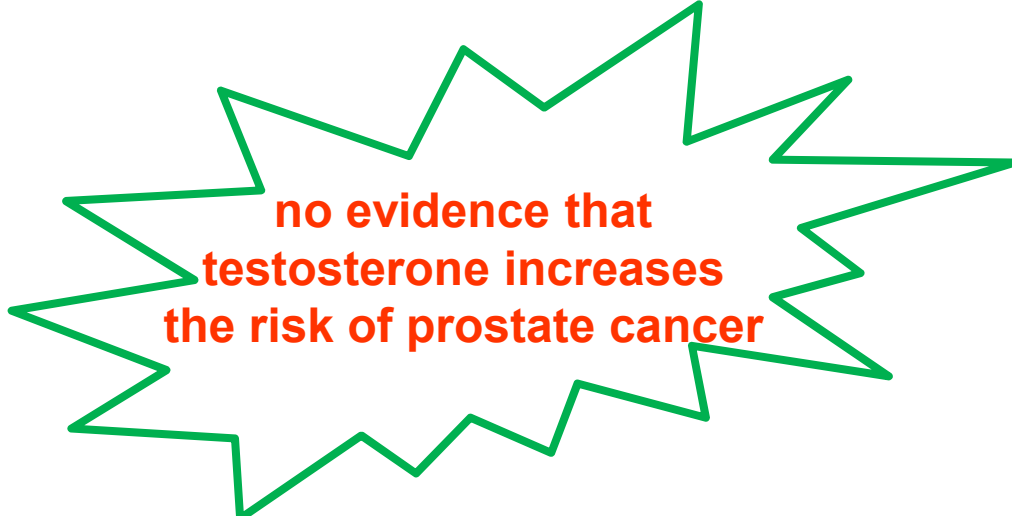
Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer on Active Surveillance

To date, no randomized controlled trials have investigated the risks of testosterone therapy in men with diagnosed but untreated prostate cancer. In a literature review, one relevant meta-analysis, systematic reviews, and several observational retrospective studies that addressed this topic can be identified.

META-ANALYSIS

SYSTEMATIC REVIEW

RETROSPECTIVE STUDIES



**no evidence that
testosterone increases
the risk of prostate cancer**

Calof OM, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(11):1451–7
Shabsigh R, et al. Int J Impot Res. 2009;21(1):9–23.
Morgentaler A, et al. J Urol. 2011;185(4):1256–60.
Ory J, et al. J Urol. 2016;196(4):1082–9.
Debruyne FM, et al. BJU Int. 2017;119(2):216–24.

3

Testosterone Therapy in Men with Prostate Cancer on Active Surveillance

COHORT STUDY

A cohort study from 2016 looking at TRT in treated and untreated prostate cancer of 82 men found no biochemical recurrence in the men treated with either radical prostatectomy or cryotherapy, **no upgrading in the men on active surveillance**, and biochemical recurrence in 3 men treated with radiation therapy.

The researchers were unable to determine if recurrence was due to TRT or reflected the natural biology of the disease.

These findings support the conjecture that TRT may be oncologically safe in hypogonadal men after definitive treatment and advocates its safety for those on active surveillance.

CURRENT CONSENSUS RECOMMENDATIONS

Despite consistent evidence suggesting the safety of TRT in men with a history of prostate cancer, **there is still controversy over appropriate patient selection, duration of treatment, and triggers to discontinue the therapy.**

The European Association of Urology used level 3, grade B evidence to recommend that symptomatic men who have been surgically treated for localized prostate cancer and have no sign of active disease as evident by an undetectable PSA, a normal rectal exam, and an absence of metastatic disease, **can be cautiously considered for TRT.**

This guideline also specifies that patients must have a history of low risk prostate cancer, including a preoperative PSA of less than 10 ng/mL, Gleason score of less than 8, and pathological stage T1–T2.

Patients should not be started on TRT until a minimum of one year follow-up from their curative prostate cancer surgery.

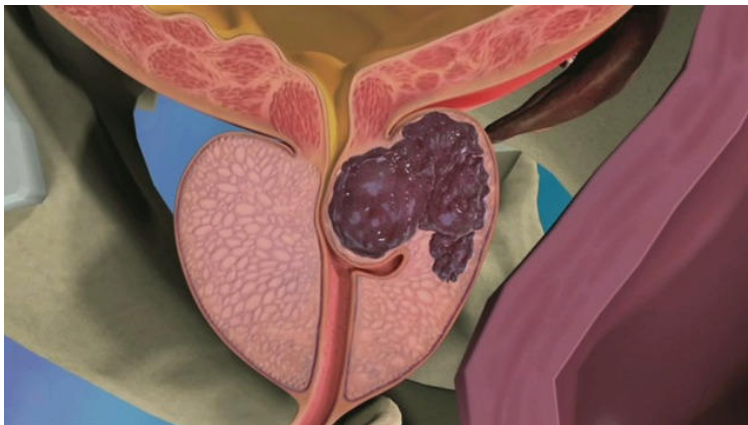
These guidelines do not comment on the use of TRT in the setting of active surveillance.

CURRENT CONSENSUS RECOMMENDATIONS

These EAU recommendations were agreed upon at the International Consultation for Sexual Medicine in 2015.

This group concurs that level one evidence supports that **there is no increased risk of prostate cancer or prostate cancer progression with the use of TRT.**

Further prospective studies are required prior to a consensus on TRT for hypogonadal men with active prostate cancer, a history of EBRT, or for patients with surgically treated Gleason 8, PSA greater than 10 ng/mL, or histological variance, such as ductal features.



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

Shalender Bhasin,¹ Juan P. Brito,² Glenn R. Cunningham,³ Frances J. Hayes,⁴ Howard N. Hodis,⁵ Alvin M. Matsumoto,⁶ Peter J. Snyder,⁷ Ronald S. Swerdloff,⁸ Frederick C. Wu,⁹ and Maria A. Yialamas¹⁰

¹Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115; ²Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 55905; ³Baylor College of Medicine, Houston, Texas 77030; ⁴Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114; ⁵Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California 90033; ⁶Veterans Affairs Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington 98108; ⁷Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania 19104; ⁸Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California 90502; ⁹University of Manchester, Manchester M13 9PL, United Kingdom; and ¹⁰Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115

*Cosponsoring Organizations: European Society of Endocrinology.

*Endorsing Organizations: European Academy of Andrology.

We recommend against T supplementation in men with prostate cancer and suggest assessing prostate cancer risk prior to treatment initiation.

CONCLUSIONS

Recent academic endeavors have shifted the paradigm of TRT being a contraindication in prostate cancer to becoming a viable option for select patients with symptomatic hypogonadism.

A large body of evidence in the literature has shown that testosterone deficiency has a significant detrimental effect on health and quality of life that can be mitigated with testosterone therapy.



Despite the data and this paradigm shift, there continues to be significant resistance to the administration of testosterone in men with a history of prostate cancer.



DIFFERENCE OF OPINION

Do we have enough evidence to treat a man with prostate cancer with prostatectomy?

Luiz Otavio Torres ¹

¹ President Elect of the International Society of Urological Pathology

DIFFERENCE OF OPINION

Do we have enough evidences that make you safe to treat a man with hypogonadism one year after a radical prostatectomy for prostate cancer? | Opinion: Not Yet

Wojciech Wroclawski ^{1,2}, Flavio Lobo Heldwein ^{3,4}

Vol. 44 (1): 8-13, January - February, 2018
doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0004

Come osservato da Morgentaler:

“Noi disponiamo dei risultati del più grande esperimento prospettico disponibile: la storia naturale del carcinoma prostatico.

Questo carcinoma non esiste nei ventenni quando la prostata è immersa in elevate concentrazioni di testosterone.

Al contrario, la patologia si manifesta con l’invecchiamento, quando i livelli di testosterone si riducono e qui i dati ‘sperimentali’ si allineano con quelli della letteratura scientifica”.





UNIVERSITÀ DEGLI
STUDI DI TORINO

Master di II Livello in Andrologia, Endocrinologia della Riproduzione e Medicina della Sessualità

Dipartimento di Scienze Mediche
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



Metodologia:
Il Master è articolato in lezioni teoriche frontali, pratiche a impronta applicativa, "meet the expert", discussioni di casi clinici interattivi, studio individuale e supervisione alla stesura della tesi finale. In due anni sono previste 1500 ore di attività didattiche (80 crediti formativi) ripartite in 4 settimane per anno (febbraio, aprile, ottobre e novembre).

Argomenti di studio:
Anatomia, fisiologia e fisiopatologia dell'apparato riproduttivo maschile e femminile/ Etiologia, patogenesi, diagnosi e terapia delle più importanti patologie andrologiche e ginecologiche nell'infanzia e nell'adolescenza/ Etiologia, patogenesi, diagnosi e terapia delle più importanti patologie andrologiche e ginecologiche in età adulta e senile/ Approccio multidisciplinare alla disforia di genere/ Approccio ai disordini della differenziazione sessuale/ Aspetti psicosessuologici, medico-legali e bioetici in ambito andrologico e ginecologico.

Scopi:
L'obiettivo del Master, altamente professionalizzante, è l'acquisizione di una autonoma capacità clinica e dei principali strumenti diagnostico-terapeutici in Andrologia, Endocrinologia della Riproduzione maschile e femminile e Medicina della Sessualità.

Target:
Il Master è rivolto a Medici Specialisti in Endocrinologia e Malattie del Ricambio/Metabolismo, Urologia, Ginecologia e Ostetricia, Psichiatria, Biochimica Clinica e Patologia Generale, oltre che a laureati in Medicina e Chirurgia e in Psicologia.

Expertise:
Il Corso fornisce le competenze necessarie per un completo approccio diagnostico e terapeutico al paziente affetto da patologie andrologiche e ginecologiche nelle varie età della vita, disordini della differenziazione sessuale e disforia di genere. Particolare attenzione sarà posta agli aspetti psicologici e medico-legali di tali ambiti.

Ricadute professionali:
Nella realtà italiana attualmente non esiste la figura dello specialista in andrologia. A tal fine il Master costituisce un'opportunità unica di studio strutturato e specialistico in ambito universitario per soddisfare la diffusa richiesta di approfondimento culturale e le esigenze di aggiornamento e qualificazione professionale degli operatori del settore.

Selezione dei candidati

Valutazione del Curriculum Vitae e dei titoli di studio. Sarà considerato preferenziale per l'ammissione al Master possedere il titolo di specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio/Metabolismo, Urologia, Ginecologia e Ostetricia, Psichiatria, Biochimica Clinica e Patologia Generale.

Quota di iscrizione

La quota di iscrizione individuale al Master biennale è di 2000 euro/anno (suddivisa in 5 rate totali).

Domanda di ammissione

La domanda di ammissione dovrà essere compilata online sul sito <https://www.unito.it/didattica/offerta-formativa/master> a partire dal 17/9/2018 ore 12:00 fino alle ore 12:00 del 19/11/2018. Il numero massimo d'iscritti è fissato a 10.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI:
comunicazioni.master@gmail.com

IL MASTER AVRÀ INIZIO NEL MESE DI FEBBRAIO 2019

Proponente del Master: Ezio Ghigo
Coordinatore Scientifico: Fabio Lanfranco
Segreteria Scientifica: Giovanna Motta
Referente Amministrativo: Rosanna Dell'Olio

COMITATO SCIENTIFICO

E. ARVAT, C. BENEDETTO, C. CRESPI, G. DI VELLA, L. GHIZZONI, R. GIORDANO,
P. GONTERO, F. LANFRANCO, M. MORI, D. MUNNO, B. PASINI, A. REVELLI, L. ROLLE

Domanda di ammissione

La domanda di ammissione dovrà essere compilata online sul sito <https://www.unito.it/didattica/offerta-formativa/master> a partire dal 17/9/2018 ore 12:00 fino alle ore 12:00 del 19/11/2018. Il numero massimo d'iscritti è fissato a 10.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI:
comunicazioni.master@gmail.com



IPOGONADISMO,
PATOLOGIA PROSTATICA
E DISFUNZIONI SESSUALI:

Endocrinologo ed Urologo a confronto

Grazie!



UNIVERSITÀ DEGLI
STUDI DI TORINO

Master di II Livello in Andrologia, Endocrinologia della Riproduzione e Medicina della Sessualità

Dipartimento di Scienze Mediche
SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



Metodologia:
Il Master è articolato in lezioni teoriche frontali, pratiche a impronta applicativa, "meet the expert", discussioni di casi clinici interattivi, studio individuale e supervisione alla stesura della tesi finale. In due anni sono previste 1500 ore di attività didattiche (80 crediti formativi) ripartite in 4 settimane per anno (febbraio, aprile, ottobre e novembre).

Argomenti di studio:
Anatomia, fisiologia e fisiopatologia dell'apparato riproduttivo maschile e femminile/ Etiologia, patogenesi, diagnosi e terapia delle più importanti patologie andrologiche e ginecologiche nell'infanzia e nell'adolescenza/ Etiologia, patogenesi, diagnosi e terapia delle più importanti patologie andrologiche e ginecologiche in età adulta e senile/ Approccio multidisciplinare alla disforia di genere/ Approccio ai disordini della differenziazione sessuale/ Aspetti psico-sessuologici, medico-legali e bioetici in ambito andrologico e ginecologico.

Scopi:
L'obiettivo del Master, altamente professionalizzante, è l'acquisizione di una autonoma capacità clinica e dei principali strumenti diagnostico-terapeutici in Andrologia, Endocrinologia della Riproduzione maschile e femminile e Medicina della Sessualità.

Target:
Il Master è rivolto a Medici Specialisti in Endocrinologia e Malattie del Ricambio/Metabolismo, Urologia, Ginecologia e Ostetricia, Psichiatria, Biochimica Clinica e Patologia Generale, oltre che a laureati in Medicina e Chirurgia e in Psicologia.

Expertise:
Il Corso fornisce le competenze necessarie per un completo approccio diagnostico e terapeutico al paziente affetto da patologie andrologiche e ginecologiche nelle varie età della vita, disordini della differenziazione sessuale e disforia di genere. Particolare attenzione sarà posta agli aspetti psicologici e medico-legali di tali ambiti.

Ricadute professionali:
Nella realtà italiana attualmente non esiste la figura dello specialista in andrologia. A tal fine il Master costituisce un'opportunità unica di studio strutturato e specialistico in ambito universitario per soddisfare la diffusa richiesta di approfondimento culturale e le esigenze di aggiornamento e qualificazione professionale degli operatori del settore.

Selezione dei candidati

Valutazione del Curriculum Vitae e dei titoli di studio. Sarà considerato preferenziale per l'ammissione al Master possedere il titolo di specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio/Metabolismo, Urologia, Ginecologia e Ostetricia, Psichiatria, Biochimica Clinica e Patologia Generale.

Quota di iscrizione

La quota di iscrizione individuale al Master biennale è di 2000 euro/anno (suddivisa in 5 rate totali).

Domanda di ammissione

La domanda di ammissione dovrà essere compilata online sul sito <https://www.unito.it/didattica/offerta-formativa/master> a partire dal 17/9/2018 ore 12:00 fino alle ore 12:00 del 19/11/2018. Il numero massimo d'iscritti è fissato a 10.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI:
comunicazioni.master@gmail.com

IL MASTER AVRÀ INIZIO NEL MESE DI FEBBRAIO 2019

Proponente del Master: Ezio Ghigo
Coordinatore Scientifico: Fabio Lanfranco
Segreteria Scientifica: Giovanna Motta
Referente Amministrativo: Rosanna Dell'Olio

COMITATO SCIENTIFICO

E. ARVAT, C. BENEDETTO, C. CRESPI, G. DI VELLA, L. GHIZZONI, R. GIORDANO,
P. GONTERO, F. LANFRANCO, M. MORI, D. MUNNO, B. PASINI, A. REVELLI, L. ROLLE

Domanda di ammissione

La domanda di ammissione dovrà essere compilata online sul sito <https://www.unito.it/didattica/offerta-formativa/master> a partire dal 17/9/2018 ore 12:00 fino alle ore 12:00 del 19/11/2018. Il numero massimo d'iscritti è fissato a 10.

PER ULTERIORI INFORMAZIONI:
comunicazioni.master@gmail.com