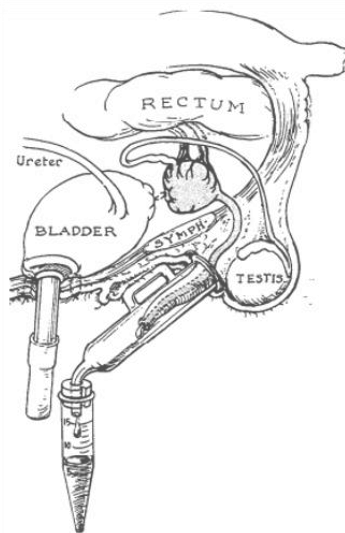
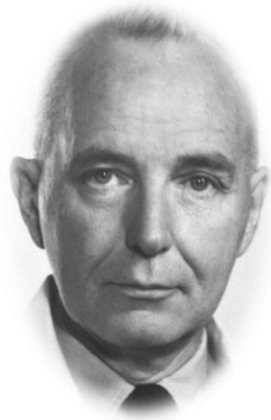
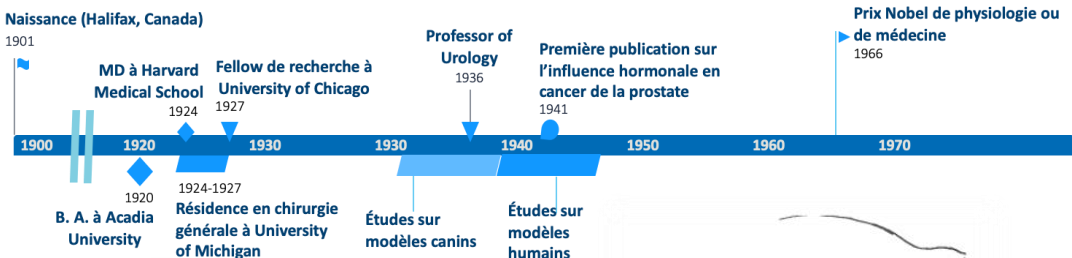


Charles Brenton Huggins : Une revue historique des contributions pionnières d'un lauréat du prix Nobel au traitement hormonal du cancer de la prostate

Farouk Benadada, Fred Saad MD², Guila Delouya MD MSc¹, Daniel Taussky MD¹

¹Département de radio-oncologie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

²Département de chirurgie, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.



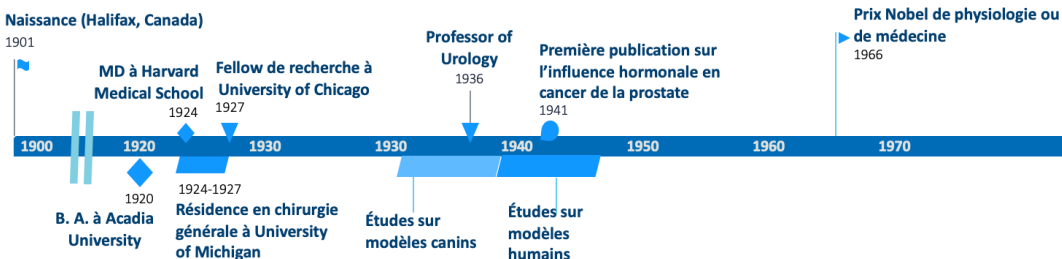
Objectifs et méthode

- Objectifs:
 - Mieux comprendre le contexte scientifique de la découverte de Huggins
 - Identifier les contributions des chercheurs antérieurs ayant ouvert la voie aux travaux de Huggins
 - Déterminer les idées nouvelles apportées par Huggins
 - Analyser les principaux articles scientifiques de Huggins
- Méthodologie: Revue de littérature historique
 - Analyse des articles de Huggins et de revues historique sur la thérapie de privation d'androgènes
 - Analyse d'une entrevue audio avec Huggins

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Charles Brenton Huggins, MD



Prix Nobel de physiologie ou de médecine 1966

- 4^e Canadien à recevoir le prix Nobel
- Prix partagé en 1966 avec Peyton Rous pour ses travaux sur les oncovirus

Premières recherches de Huggins

- Étude de l'hydrocèle et la composition des fluides urologiques
 - Opération d'isolement de la prostate (voir schéma)
- Études sur modèles canins
 - Fortuitement, similarité avec les humains au niveau du développement du cancer de la prostate avec l'âge
- Expériences d'orchectomies sur chiens

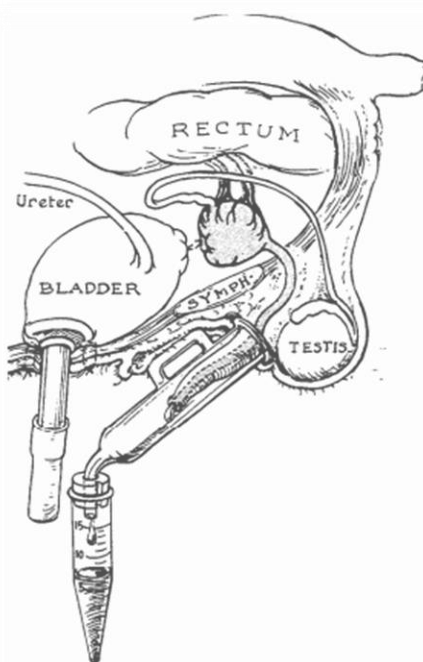


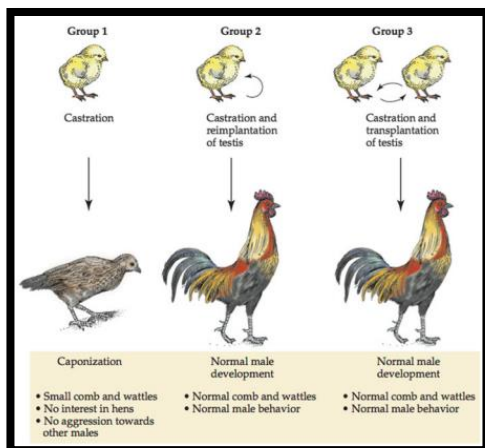
Fig. 1. The prostatic isolation operation.

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Arnold Berthold (1849)

- Postule que les testicules jouent un rôle dans les **caractéristiques sexuelles secondaires par l'intermédiaire de la circulation sanguine.**
- Moritz Nussbaum (Bonn, Allemagne): reproduit l'expérience sur des **grenouilles en 1909.**
- Eugen Steinach (Vienne, Pologne): reproduit l'expérience sur des **rats en 1910.**
- Albert Pézard (Paris, France): confirme les premiers résultats de Berthold sur des **coqs en 1911**



Orchiectomies: William White (1895) & Ovariectomies: George Beatson (1896)

ANNALS OF SURGERY.

THE RESULTS OF DOUBLE CASTRATION IN HYPERTROPHY OF THE PROSTATE.¹

By J. WILLIAM WHITE, M.D.,

OF PHILADELPHIA,

PROFESSOR OF CLINICAL SURGERY IN THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA;
SURGEON TO THE UNIVERSITY, PHILADELPHIA, AND
GERMAN HOSPITALS.

I SHALL ask the indulgence of the Association, if in the paper I am about to read I seem to go a little beyond the exact limitation of the title. I have divided it into,—

(1) a Theoretical, (2) a Clinical, and, (3) an Experimental portion.

- White (1895): La castration des chiens présentant une hypertrophie de la prostate a entraîné une atrophie des éléments glandulaires et musculaires de la prostate.
- Chirurgie effectuée sur des patients par la suite.

TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF MAMMA. 153

III. ORIGINAL COMMUNICATION.

ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT. WITH ILLUSTRATIVE CASES.

By GEORGE T. BEATSON, B.A. (Cantab.), M.D. (Edinburgh), Surgeon to the Glasgow Cancer Hospital; Assistant Surgeon, Glasgow Western Infirmary; and Examiner in Surgery to the University of Edinburgh.

MR PRESIDENT AND GENTLEMEN,—I have no doubt it has fallen to the lot of nearly every one here present to have been consulted from time to time by patients suffering from carcinoma so widely spread or so situated that it has been quite apparent that nothing in the way of operative measures could be recommended. Such

- Beatson (1896): Selon Huggins, « la première indication qu'un cancer avancé peut être amené à régresser »
- « Remarquable car elle a été réalisée avant que le concept d'hormones n'ait été développé »

Département de radiologie, radio-oncologie
et médecine nucléaire
Faculté de médecine

Université 
de Montréal

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Les années 1930

- 1935:
 - Laqueur isole la testostérone à partir de testicules de bison
 - Ruzicka et Butenandt synthétisent la testostérone artificiellement
 - => Possibilité de manipuler les hormones
- 1938:
 - Gutman et Gutman découvrent que des niveaux accrus de phosphatase acide dans le sang sont associés au cancer de la prostate disséminé.
 - => Biomarqueur pour la recherche sur le cancer de la prostate et la prise en charge clinique

Découvertes de Huggins

1941:

Studies on Prostatic Cancer I. The Effect of Castration, of Estrogen, and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate

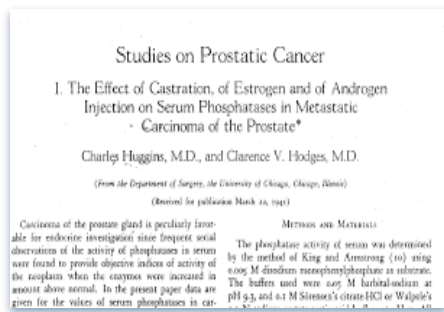
Interventions

- Castration
- Injection d'œstrogènes
- Injection d'androgènes

Étude de cas 47 sujets humains + 4 chiens en bonne santé

Résultats principaux







- Influence hormonale sur le cancer de la prostate (phosphatase acide) : augmentation avec les androgènes, diminution avec les œstrogènes et la castration
- Absence de corrélation entre les phosphatases acide et alcaline
- Variabilité interindividuelle de l'impact de la castration probablement due à la production extragonadique d'androgènes



Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Tableau 1. Découvertes clés de Huggins en cancer de la prostate

Étude (année)	Découvertes clés
Huggins (1939) 	Atrophie de la prostate après <u>castration</u> . Les <u>injections d'androgènes</u> restaurent la prostate et rétablissent la sécrétion de liquide prostatique aux niveaux d'avant la castration.
Huggins (1940) 	<u>Rôle des œstrogènes</u> pour la prostate : les œstrogènes inhibent ou réduisent la sécrétion prostatique induite par les androgènes. Un surdosage en œstrogènes provoque une hypertrophie temporaire de la prostate et une métaplasie, réversibles avec la réintroduction des androgènes.
Huggins (1941) 	Influence de la castration, des injections de testostérone et des œstrogènes sur <u>les niveaux de phosphatase acide</u> et de phosphatase alcaline
Huggins (1941) 	<u>Influence clinique</u> de la castration chez les patients atteints d'un cancer de la prostate inopérable. L'administration d'androgènes après la castration entraîne une aggravation clinique.
Huggins (1941) 	Conclusion que <u>l'oestrogénothérapie n'est pas curative</u> . Les œstrogènes suppriment la phosphatase acide ; l'arrêt du traitement entraîne une élévation.
Huggins (1953) 	<u>Différents groupes de cellules au sein de la prostate</u> réagissent différemment aux oestrogènes: la région antérieure de la prostate est moins susceptible que les acini de la région postérieure.

Au-delà du cancer de la prostate

Huggins a exploré d'autres domaines en recherche :

- Cancer du sein
- Composition des fluides urologiques
- Substrats chromogéniques
- Facteurs de croissance osseux

Département de radiologie, radio-oncologie
et médecine nucléaire
Faculté de médecine

"Discovery is our business"

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Tableau 2. Découvertes clés sur la testostérone et le cancer de la prostate

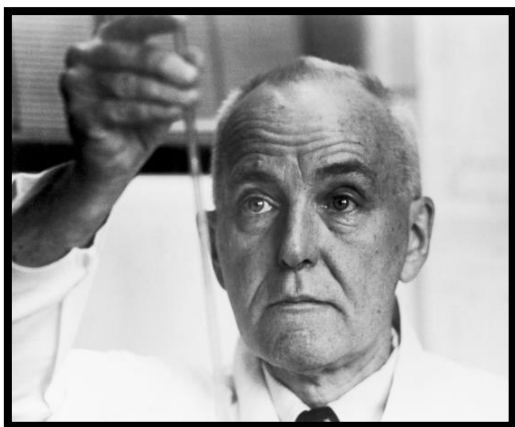
Étude (année)	Découvertes clés
Berthold (1849)	L'autotransplantation et l'allotransplantation intra-abdominale de testicules entraînent la vascularisation des testicules et la préservation des caractères sexuels secondaires chez les coqs. La castration entraîne la régression des caractères sexuels secondaires. Postulation d'une action des testicules médiée par la circulation sanguine.
White (1893)	La castration des chiens présentant une hypertrophie de la prostate a entraîné une atrophie des éléments glandulaires et musculaires de la prostate.
Laqueur (1935)	Isolement de la testostérone à partir de testicules de taureaux
Butenandt (1939) Ruzicka (1939)	Synthèse de la testostérone
Gutman (1939)	Des niveaux accrus de phosphatase acide dans le sérum sont associés aux cancers de la prostate disséminés. Biomarqueur pour la recherche sur le cancer de la prostate et la prise en charge clinique.

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Conclusion

- Huggins est un pionnier de l'approche aux traitements des cancers.
 - Thérapie de privation androgénique
- Un des premiers exemples de *Rational drug therapy for cancers* (Arya, 2008)
- Découverte qui s'inscrit à la suite de plusieurs autres percées



Remerciements

- Coordination et supervision du projet: Daniel Taussky
- Rédaction, révision du contenu et approbation finale: Daniel Taussky, Guila Delouya, Fred Saad
- Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire de l'Université de Montréal

Article publié dans *Cancer*

Charles Brenton Huggins: A historical review of the Nobel laureate's pioneering discoveries



<https://doi.org/10.1002/cncr.35173>

Département de radiologie, radio-oncologie
et médecine nucléaire
Faculté de médecine

Université 
de Montréal

Charles Brenton Huggins : Les débuts de l'hormonothérapie en cancer de la prostate

Par Farouk Benadada

Références

1. Walsh PC. How Charles Huggins made his nobel prize winning discovery—in his own words: An historic audio recording. *The Prostate*. 2012;72(16):1718-.
2. Hansson N, Moll F, Schultheiss D, Krischel M. Remembering Charles B. Huggins' Nobel Prize for Hormonal Treatment of Prostatic Cancer at its 50th Anniversary. *Eur Urol*. 2016;69(6):971-2.
3. NobelPrize.org. Award ceremony speech: NobelPrize.org. [Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1966/ceremony-speech/>].
4. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. Nobel lecture. 1966.
5. Nieschlag E, Nieschlag S. ENDOCRINE HISTORY: The history of discovery, synthesis and development of testosterone for clinical use. *European Journal of Endocrinology*. 2019;180(6):R201-R12.
6. Berthold AA, Quiring D. The transplantation of testes. *Bulletin of the History of Medicine*. 1944;16(4):399-401.
7. Nussbaum M. Hoden und Brunstorgane des braunen Landfrosches (*Rana fusca*). *Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*. 1909;126(11-12):519-77.
8. Steinach E. Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen: Deuticke; 1910.
9. Pézard A. Sur la détermination des caractères sexuels secondaires chez les gallinacés. *Compt Rend Acad des Sciences*. 1911;153:1027-32.
10. David K, Dingemans E, Freud J, Laquer E. Crystalline male hormone from the testes (Testosterone) is more effective than androsterone derived from urine or cholesterol. *Hoppe-Seyler's Z physiol Chem*. 1935;233:281-2.
11. Butenandt A, Hanisch G. Testosterone. The transformation of dehydroandrosterone into androstendiol and testosterone; a method for producing testosterone from cholesterol. *Hoppe-Seyler's Z Physiol Chem*. 1935;237:89-98.
12. Ružička L, Wettstein A. Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons Testosteron (Androsten-3-on-17-ol). [Synthesis of the testicular hormone (testosterone)(androsterone 3-on-17-ol)]. *Helvetica Chimica Acta*. 1935;18:1264-75.
13. Shackley. A century of prostatic surgery. *BJU International*. 1999;83(7):776-82.
14. White JW. The Present Position of the Surgery of the Hypertrophied Prostate: Abstract of an Address delivered before the American Surgical Association. *Br Med J*. 1893;2(1706):575-8.
15. Moore W. The knife man: the extraordinary life and times of John Hunter, father of modern surgery. New York: Broadway Books; 2005.
16. Nicholson TM, Best SL, Ricke EA, Timms BG, Ricke WA. White's operation: the history of 19(th) century attempts to treat prostate disease with castration. *Am J Clin Exp Urol*. 2022;10(6):462-6.
17. White JW. I. The Results of Double Castration in Hypertrophy of the Prostate. *Ann Surg*. 1895;22(1):1-80.
18. Beatson GT. On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. *Trans Med Chir Soc Edinb*. 1896;15:153-79.
19. Charles B Huggins MD 1901-1997: The University of Chicago Medicine; 1997 [Available from: <https://www.uchicagomedicine.org/forefront/news/charles-b--huggins-md-1901-1997>].
20. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. I. The Effect of Castration, of Estrogen and of Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Carcinoma of the Prostate*. *Cancer Res*. 1941;1(4):293-7.
21. BUCH I, BUCH H. An improved King and Armstrong method for the determination of phosphatase activity in blood serum. *Acta Medica Scandinavica*. 1939;101(2-3):211-36.
22. HUGGINS C, STEVENS RE, Jr., HODGES CV. STUDIES ON PROSTATIC CANCER: II. THE EFFECTS OF CASTRATION ON ADVANCED CARCINOMA OF THE PROSTATE GLAND. *Archives of Surgery*. 1941;43(2):209-23.
23. Huggins C, Scott WW, Hodges CV. Studies on Prostatic Cancer. III. The Effects of Fever, of Desoxycorticosterone and of Estrogen on Clinical Patients with Metastatic Carcinoma of the Prostate¹². *Journal of Urology*. 1941;46(5):997-1006.
24. Huggins C, Sommer JL. QUANTITATIVE STUDIES OF PROSTATIC SECRETION : III. SIMULTANEOUS MEASUREMENT OF SIZE AND SECRETION OF THE CANINE PROSTATE AND THE INTERACTION OF ANDROGENIC AND ESTROGENIC SUBSTANCES THEREON. *Journal of Experimental Medicine*. 1953;97(5):663-80.
25. Morgentaler A. Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *European Urology*. 2006;50(5):935-9.
26. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol*. 1981;126(3):372-5.
27. Harris AE, Metzler VM, Lothion-Roy J, Varun D, Woodcock CL, Haigh DB, et al. Exploring anti-androgen therapies in hormone dependent prostate cancer and new therapeutic routes for castration resistant prostate cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1006101.
28. Shiota M, Akamatsu S, Tsukahara S, Nagakawa S, Matsumoto T, Eto M. Androgen receptor mutations for precision medicine in prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(10):R143-R55.
29. Arya M, Shergill IS, Grange P, Emberton M. Hormone therapy: a revolution in understanding prostate cancer. *The Lancet Oncology*. 2008;9(11):1112.
30. Gutman AB, Gutman EB. An " Acid " Phosphatase Occurring in the Serum of Patients with Metastasizing Carcinoma of the Prostate Gland. *J Clin Invest*. 1938;17(4):473-8.
31. Huggins C, Masina MH, Eichelberger L, Wharton JD. QUANTITATIVE STUDIES OF PROSTATIC SECRETION : I. CHARACTERISTICS OF THE NORMAL SECRETION; THE INFLUENCE OF THYROID, SUPRARENAL, AND TESTIS EXTIRPATION AND ANDROGEN SUBSTITUTION ON THE PROSTATIC OUTPUT. *Journal of Experimental Medicine*. 1939;70(6):543-56.
32. Huggins C, Clark PJ. QUANTITATIVE STUDIES OF PROSTATIC SECRETION : II. THE EFFECT OF CASTRATION AND OF ESTROGEN INJECTION ON THE NORMAL AND ON THE HYPERPLASTIC PROSTATE GLANDS OF DOGS. *Journal of Experimental Medicine*. 1940;72(6):747-62.