

REVISIONES

Evidencias actuales acerca de la relación entre el tratamiento de reemplazo hormonal en el síndrome del déficit de testosterona y el cáncer de próstata

José M. Pomerol Monseny

Instituto de Andrología y Medicina Sexual (LANDROMS). Barcelona. España.

RESUMEN

Estudios epidemiológicos demuestran la disminución de la testosterona (T) en la edad avanzada, pudiendo dar lugar a una variada sintomatología definida en la actualidad como el síndrome del déficit de T (SDT). A pesar de que el tratamiento de reemplazo con T (TRT) ha demostrado su eficacia en estos pacientes, sigue habiendo un cierto temor para su aplicación debido a conceptos del pasado que apuntaban la posibilidad de que el TRT favoreciera el desarrollo o acelerara un cáncer oculto de la próstata (CaP). Estudios actuales demuestran la falta de relación entre los valores de T plasmáticos y el CaP, habiendo indicios de una mayor prevalencia de esta patología en pacientes con valores muy bajos de T. En estos pacientes, el CaP suele ser más severo de acuerdo a la puntuación de Gleason, se presenta en un estadio más avanzado y tiene una peor supervivencia.

Estudios histológicos prostáticos en pacientes sometidos a TRT demuestran que no hay diferencias significativas en términos de histología testicular, biomarcadores titulares e incidencia neoplásica cuando se compara con placebo.

La prevalencia de CaP en pacientes hipogonádicos en TRT es parecida a la de la población general en el mismo rango de edad (1%). El TRT comporta un aumento del antígeno prostático específico (PSA) y del volumen prostático al mismo valor de los eugonádicos.

Basándose en la seguridad que ofrece el TRT en pacientes hipogonádicos, se ha ensayado en series cortas este tratamiento en pacientes con CaP localizado y tratado con prostatectomía radical o braquiterapia, sin que se hayan demostrado recidivas tumorales.

A pesar de todo lo referido, el TRT se halla totalmente contraindicado en pacientes con CaP no tratado.

A modo de conclusión, puede afirmarse que cada día hay mayores evidencias para perder el temor al TRT en pacientes con SDT, y es fundamental el control trimestral durante el primer año y posteriormente anual mediante el PSA y el tacto rectal.

Palabras clave: Testosterona. Cáncer de próstata. Síndrome del déficit de testosterona. Hipogonadismo.

Correspondencia: Dr. J.M. Pomerol Monseny.

Passeig de la Bonanova, 69, 1.^a planta.

08017 Barcelona. España.

Correo electrónico: jmpomerol@hotmail.com

ABSTRACT

Current evidence on the association between hormone replacement therapy in testosterone deficiency syndrome and prostate cancer

Epidemiologic studies show an age-related decrease of testosterone (T), associated to different symptoms, which constitute the testosterone deficiency syndrome (TSD). Although the effectiveness of the testosterone replacement treatment (TRT) in these patients has been well demonstrated, it continues existing a certain fear for its application due to concepts of the past that pointed the possibility that TRT favored the development or acceleration of a hidden prostate cancer (CaP). Present studies demonstrate the lack of relationship between the plasmatic levels of T and CaP, being some indications of a greater prevalence of this pathology in patients with very low levels of T. The CaP in these patients usually is more severe according to the score of Gleason, they appear at a more advanced stage and have a worse survival. Prostate histologic studies in TRT patients demonstrate that significant differences do not exist in terms of testicular histology, tisular biomarkers and neoplastic incidence when it is compared with placebo.

The prevalence of CaP in hypogonadic patients in TRT is similar to the one of the general population in the same range of age (1%). TRT increases the PSA and the prostate volume at the same value of the eugonadics.

On the basis of the security that offers TRT in hypogonadic patients, it has been tried in short series of patients with localized CaP who underwent either radical prostatectomy or brachytherapy, without tumor recidives.

In spite of all the referred one, TRT is totally contraindicated in patients with a non-treated CaP.

As a conclusion, it can be stated that every day there are greater evidences to lose the fear to the TRT in patients with SDT, being fundamental the quarterly control during the first year and la-

ter annual by means of the PSA and the digital examination.

Key words: Testosterone. Prostate cancer. Testosterone deficiency syndrome. Hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

El síndrome del déficit de testosterona (SDT) se define como un síndrome clínico y bioquímico asociado a la edad avanzada, que se caracteriza por síntomas típicos y una deficiencia en los valores séricos de testosterona (T), y que puede afectar a múltiples sistemas orgánicos así como a la calidad de vida.

Cada día hay más estudios que demuestran el descenso de la T en relación con la edad avanzada^{1,2}, así como los beneficios del tratamiento de reemplazo con T (TRT) en pacientes con diferentes sintomatologías, ya sean de la esfera sexual, psicológica, neurológica, vasomotora, locomotora o constitucional³. No obstante, y a pesar de que se dispone de tratamientos de T desde mitades del siglo pasado, el SDT sigue sin detectarse, estudiarse y tratarse en un gran número de varones. Una de sus principales causas es el temor, que todavía hay, de que el tratamiento con T condicione o acelere un cáncer de próstata oculto (CaP)⁴.

Los estudios realizados en los últimos años aportan suficientes evidencias para perder el temor a indicar el TRT en los pacientes en los que se demuestre que no tienen un CaP y que presentan valores bajos de T, así como sintomatología de hipogonadismo. Vamos a responder a las preguntas más frecuentes relacionadas con este tema basándonos en la aportación científica hasta este momento en forma de artículos originales o excelentes revisiones⁵⁻⁷.

¿EN QUÉ ARGUMENTOS SE BASARON LOS DEFENSORES DEL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA COMO CAUSA DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

Las primeras referencias acerca de este tema se remontan al año 1941 cuando Huggins y Hodges⁸ y Huggins et al⁹ publicaron los primeros artículos en los que se establecía la dependencia androgénica del CaP. Demostraron que la reducción de la T a valores de castración favorecía la regresión del CaP, lo que sigue siendo un paradigma en el tratamiento del CaP avanzado. Basándose en este hecho, supusieron que la administración de T aceleraba el proceso. Esta última observa-

ción se fundamentó en realidad en un único paciente mediante la determinación de la fosfatasa ácida.

En la actualidad se sabe que la próstata tiene un punto de saturación para la T que puede acontecer con valores relativamente bajos de ésta¹⁰, lo que se demuestra en pacientes hipogonádicos en los que el antígeno prostático específico (PSA) y el volumen de la glándula aumentan hasta un determinado nivel, compatible al de los eugonádicos. A su vez, cuando a éstos se les administra valores suprafisiológicos de T, se demuestra que no hay un aumento del PSA y del volumen prostático¹¹.

Otro argumento se basaba en el hecho de que los varones castrados en las primeras etapas de la vida no desarrollaban CaP, a pesar de que en aquellos tiempos no existían estudios fiables para el diagnóstico del CaP y los eunucos no eran seguidos durante 40 o 50 años para observar el posible desarrollo de un CaP. Hay estudios publicados acerca del desarrollo de CaP en varones anórquicos y con atrofia testicular¹².

Otros argumentos se relacionan con el empeoramiento de síntomas, como el dolor óseo en pacientes con CaP metastásico a los que se ensayó el tratamiento con T o con factor liberador de hormona luteinizante (durante el pico inicial de T). Estos síntomas son más atribuibles a la propia enfermedad metastásica y no a la evolución del cáncer, dado que no se demuestra un aumento del PSA.

Finalmente, el descubrimiento de algunos CaP en pacientes sometidos a TRT ha sido otro de los argumentos esgrimidos. Como veremos posteriormente, su prevalencia no difiere de la detección de CaP en eugonádicos de la misma edad.

¿QUÉ RELACIÓN HAY ENTRE LOS VALORES SÉRICOS DE TESTOSTERONA Y EL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Si los valores altos de T condicionaron el desarrollo de un CaP, debería haber una mayor prevalencia de este cáncer en los varones que presentaran valores androgénicos más altos. A principios del año 2008 se publicaron los resultados de los 18 estudios epidemiológicos prospectivos más importantes realizados hasta la actualidad en los que se incluyeron a 3.886 varones con CaP

incidental y a 6.438 varones como población control a los que se determinaron los valores de hormonas sexuales en sangre¹³. No se halló ninguna asociación entre el riesgo de CaP y las concentraciones séricas de T, T libre calculada, dihidrotestosterona, dihidroepiandrosterona sulfato, androstendiona, androstendiol, estradiol y estradiol libre calculado. Únicamente la concentración sérica de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se halló inversamente asociada al riesgo de CaP de forma moderada.

En otro estudio se demuestra que los pacientes con valores más altos de T tienen un menor riesgo de desarrollar un CaP¹⁴.

SI EL CÁNCER DE PRÓSTATA SE HALLARA ASOCIADO A VALORES ALTOS DE TESTOSTERONA, ¿POR QUÉ HAY UNA MAYOR INCIDENCIA DE ÉSTE EN LA EDAD AVANZADA CUANDO LOS VALORES DE TESTOSTERONA SON MÁS BAJOS?

A pesar de que en el 2 y en el 29% de las necropsias realizadas en varones jóvenes (cuando la T es más alta) de 20 y 30 años, respectivamente, se hallan microfocos de CaP¹⁵, no es hasta la edad avanzada donde se detecta la mayor incidencia de CaP, precisamente cuando los valores de T son más bajos.

¿QUÉ PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA HAY EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA?

En un metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de pacientes de mediana edad y edad avanzada que siguieron un TRT, 19 de 417 reunían los criterios científicos requeridos¹⁶. Recibieron TRT 651 pacientes y placebo 433 durante un período de entre 6 meses y 3 años. Los pacientes tratados con T tuvieron 1,8 veces más probabilidades de tener algún acontecimiento prostático valorado de acuerdo a la IPSS, al tacto rectal, al PSA, a la biopsia prostática y al desarrollo de un CaP; no obstante, ninguno de estos efectos adversos fueron individualmente significativos al comparar los 2 grupos. Dado que un mismo paciente podía presentar varios eventos prostáticos, es posible que éstos se sobreestimaran en el resultado global. El aumento medio del PSA en el grupo tratado con T fue de 0,3 ng/ml, por lo que se realizaron más biopsias de próstata, permitiendo detectar un mayor número de cánceres ocultos que en el grupo de placebo.

El TRT puede desenmascarar un CaP subclínico preexistente en vez de ser la causa de su desarrollo, lo que aporta un gran valor en estos pacientes de alto riesgo.

Otros estudios acerca del TRT en hipogonádicos^{3,5} demuestran una incidencia de CaP del 1%, superponible al observado en programas generales de detección de CaP.

Otra consideración que hay que realizar respecto a los valores de T en sangre es que cuando se realiza un TRT lo que se pretende es que se alcancen los valores fisiológicos hormonales en sangre, lo que se consigue de manera eficaz con los nuevos tratamientos de aplicación dérmica y con el undecanoato de T por vía intramuscular, al contrario de lo que sucedía con el enantato de T que daba lugar a picos suprafisiológicos al inicio de la terapia.

¿QUÉ SUCEDA CON EL TEJIDO PROSTÁTICO DE LOS VARONES EN TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA?

El temor fundamental del TRT en el SDT en la edad avanzada es la posibilidad de que valores altos de T plasmática condicionen una alta concentración de esta hormona en la próstata y consecuentemente aumenten los valores de dihidrotestosterona (DHT), dando lugar al desarrollo o aceleración de un CaP oculto.

En un grupo de 44 varones hipogonádicos ($T < 10,4 \text{ nmol/l}$) de entre 44 y 78 años, se estudiaron los valores androgénicos y las funciones celulares en el tejido prostático mediante biopsia basal y a los 6 meses de haber seguido un tratamiento con 150 mg de enantato de T por vía intramuscular cada 15 días o placebo administrado por la misma vía y con la misma periodicidad. No se hallaron diferencias significativas en ambos grupos en términos de histología testicular, biomarcadores titulares e incidencia neoplásica¹⁷.

¿QUÉ SUCEDA CON EL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA EN PACIENTES HIPOGONÁDICOS CON ALTO RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

Parecería lógico que los pacientes hipogonádicos a los que se ha diagnosticado una neoplasia intraepitelial prostática (PIN), considerada como una lesión precancerosa, tuvieran un mayor riesgo para desarrollar un CaP al ser tratados con T. Para estudiar esta posibilidad se determinó el PSA, y se realizó el tacto rectal y una biopsia de próstata a 75 varones hipogonádicos. A 20 de ellos se les determinó un PIN+, sin evidencia de CaP, lo que se confirmó con una segunda biopsia. Todos los pacientes siguieron un TRT durante 1 año, practicándose una nueva biopsia de próstata en todos los que presentaron un tacto rectal sospechoso o un aumento del PSA \geq de 1 ng/ml durante el período de

tratamiento. No hubo diferencias significativas del PSA basal y a los 12 meses del TRT entre los grupos PIN+ y PIN-. Sólo un paciente (1,3%) con PIN+ desarrolló un CaP, diagnosticado al realizar una biopsia por tacto rectal sospechoso¹⁸, lo que entra dentro del porcentaje esperable y compatible con la detección de CaP en la población general⁵. De acuerdo con estos resultados, podría deducirse que el TRT no estaría contraindicado en pacientes hipogonádicos con PIN+.

¿HAY ALGUNA RELACIÓN ENTRE LOS VALORES BAJOS DE TESTOSTERONA Y LAS CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA?

Para responder a esta pregunta se estudiaron 156 varones con diagnóstico reciente de CaP con una edad media de $65,7 \pm 8,5$ años, a los que se practicaron determinaciones hormonales (T total, hormona luteinizante [LH], hormona foliculoestimulante [FSH], estradiol y dehidroepiandrosterona [DHEA])¹⁹. El PSA medio fue de 29,8 ng/ml. Cincuenta y dos pacientes (33%) presentaron valores bajos de T (< 3 ng/ml). En este grupo y en relación con los eugonádicos, los valores de LH, FSH y estradiol fueron más bajos, así como los valores de PSA (25,3 frente a 31,9 ng/ml), determinándose una puntuación de Gleason superior (7,4 frente a 6,2), siendo mayor en los pacientes con valores más bajos de T. En la misma línea de otros estudios²⁰, se constata de nuevo la alta prevalencia de hipogonadismo en pacientes nuevos diagnosticados de CaP, así como una mayor agresividad del tumor en los pacientes con los valores más bajos de T. En estos casos, el descenso del PSA, las gonadotropinas, la DHEA-sulfato y el estradiol, hace pensar que las células cancerosas secretan proteínas que ejercen una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófiso-testicular, lo que viene apoyado por el hecho que se recuperan los valores de T en los pacientes prostatectomizados²¹.

Aparte del alto grado de Gleason, los pacientes hipogonádicos con CaP, presentan un estadio más avanzado del proceso²² y una peor supervivencia²³.

¿HAY UNA MAYOR PREVALENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN LOS PACIENTES HIPOGONÁDICOS?

Morgentaler es uno de los autores que más ha trabajado y publicado acerca de la relación que hay entre el hipogonadismo y el CaP. De forma rutinaria, práctica una biopsia de próstata a todos los pacientes antes de iniciar el TRT. En un grupo de 345 pacientes consecutivos con un PSA ≤ 4 ng/ml y valores de T total y

T libre ≤ 300 y 1,5 ng/dl, respectivamente, encuentra CaP en el 15,1%²⁴. Esta prevalencia de CaP es muy parecida a la hallada por Thomson et al²⁵ (15,2%) en la población general con PSA ≤ 4 ng/dl. A mayor PSA, halla una mayor incidencia de CaP, llegando a ser del 30,2% en pacientes con PSA entre 2 y 4 ng/ml. De la misma manera, demuestra una mayor prevalencia de CaP cuando más bajos son los valores de T (el 21% en casos de T ≤ 250 ng/dl). Como conclusión de este estudio, cabe mencionar que 1 de cada 7 pacientes hipogonádicos con PSA ≤ 4 ng/dl presenta un CaP, y hay un mayor riesgo de esta patología cuando hay valores muy bajos de T. De acuerdo a estos resultados, cabría plantearse la posibilidad de realizar una biopsia de próstata a todos los pacientes hipogonádicos a los que se deba realizar un TRT y tengan valores muy bajos de T y un PSA > 2 ng/ml. Falta por dilucidar si el hipogonadismo favorece el CaP o a la inversa.

¿QUÉ AUMENTOS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO Y DEL VOLUMEN PROSTÁTICO DEBEN ESPERARSE AL REALIZAR UN TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA?

Frecuentemente, hay cierta confusión al valorar el aumento del PSA en el seguimiento de los pacientes con TRT. Es importante diferenciar el aumento esperable de éste con relación al TRT del que pueda estar ligado a un posible CaP.

El PSA se halla regulado hormonalmente por la línea de las células prostáticas LNCaP, por lo que es lógico que se incremente frente a la administración exógena de T en varones hipogonádicos. En un estudio realizado en pacientes con SDT que presentaban disfunción eréctil se apreció un aumento medio del PSA de 0,29 ng/ml, lo que corresponde a un 37% respecto a los valores basales²⁶, siendo la velocidad del PSA de 0,05 ng/ml por año en la línea esperada en el rango de edad de la población estudiada. Los cambios del PSA no se relacionaron con la edad, con los valores basales de T ni con las dosis de T recibidas. Las biopsias prostáticas realizadas en el 23% de los pacientes por presentar un tacto rectal sospechoso o un PSA más elevado de lo esperado fueron todas negativas para CaP. En un estudio más reciente en una población comparable de pacientes, pero con un TRT más prolongado (30,2 meses), se observó un incremento medio del PSA de 0,96 ng/ml²⁷. Cabe destacar la variabilidad de resultados obtenidos en diferentes estudios. Algunos aprecian incrementos del PSA superiores a los referidos en este artículo^{28,29} y otros no observan ninguna diferencia con los valores basales³⁰.

La saturación de T por parte del tejido prostático se produce a muy bajas concentraciones plasmáticas, dado que el TRT en hipogonádicos origina un mínimo aumento del PSA y del volumen prostático (aproximadamente del 15%), superponible a los valores de la población de eugonádicos de entre 50 y 60 años en el período de 1 año¹¹.

¿ES POSIBLE REALIZAR UN TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER DE PRÓSTATA?

Parecería que los pacientes hipogonádicos ya tratados por CaP constituirían una población dudosa para el TRT. Hay pocos trabajos con un número pequeño de pacientes donde se hayan planteado esta posibilidad. Entre ellos, cabe mencionar el estudio pionero en 10 pacientes a los que se había realizado una prostatectomía radical por CaP localizado en la glándula; recibieron TRT y fueron seguidos durante un período de 19 meses³¹. En este tiempo, ninguno presentó valores detectables de PSA (< 0,1 ng/ml), constatándose el aumento de los valores de T en sangre y la mejoría de la sintomatología hipogonádica.

Los criterios para indicar el TRT se deben basar en un hipogonadismo verdadero y sintomático en pacientes con CaP localizado a los que se ha realizado una prostatectomía radical al menos 1 año antes, y presentan valores indetectables de PSA. Es aconsejable que estos pacientes sean controlados con determinaciones de PSA y T cada 1-2 meses el primer año. La vía preferente de administración debería ser la dérmica por la facilidad con que puede interrumpirse el tratamiento en el caso que se detectara un aumento del PSA.

A partir de este trabajo, se estudió el efecto del TRT durante un tiempo medio de 4,5 años en 31 pacientes hipogonádicos con CaP localizado sometidos a un tratamiento de braquiterapia transperineal³². Fueron seguidos por un período medio de 5 años, constatándose valores de PSA < 0,1 ng/ml en el 74,2%, < 0,5 ng/ml en el 96,7% y < 1 ng/ml en el 100%. Aumentos transitorios del PSA sólo se observaron en 1 paciente. De acuerdo a estos resultados, y teniendo en cuenta las mismas consideraciones realizadas en los pacientes prostatectomizados, el TRT parecería una opción viable en los pacientes hipogonádicos sometidos a braquiterapia por CaP. Sería aconsejable que el tratamiento con T se iniciara a los 18 meses de la braquiterapia con el fin de que no se confundieran los picos normales del PSA propio de la terapia prostática (puede suceder en el 25% de los pacientes) del que pueda ser secundario al TRT.

¿SI EL HIPOGONADISMO ES CONDICIONANTE DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, EL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA PODRÍA PREVENIRLO?

En los estadios iniciales del CaP, las células dependen de los andrógenos para crecer y sobrevivir. La supresión androgénica consigue inicialmente la regresión del tumor, induciendo la apoptosis de células epiteliales; no obstante el tumor puede progresar de forma independiente del andrógeno, teniendo un comportamiento mucho más agresivo³³. Se ha apuntado la posibilidad de que la causa de esta evolución sea la propia supresión androgénica a través de determinadas disrupciones celulares. La incógnita es si estos mecanismos se podrían activar en varones de edad avanzada con valores bajos de T, sugiriendo que la normalización hormonal podría prevenir el CaP, como se ha demostrado en animales tratados con DHEA. Esta hormona, asociada en la edad avanzada a enfermedades como el cáncer, la diabetes, la arteriosclerosis o la obesidad, es capaz de prevenir el desarrollo de un CaP y suprimir la progresión tumoral en la rata^{34,35}. Estos resultados tan sorprendentes deben ser confirmados en humanos.

¿CUÁL ES EL SEGUIMIENTO QUE DEBEN SEGUIR LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO DE REEMPLAZO CON TESTOSTERONA EN RELACIÓN CON LA POSIBLE DETECCIÓN DE UN CÁNCER DE PRÓSTATA?

Una primera consideración que se debe realizar es la importancia de iniciar el TRT con un fármaco cuya administración se pueda interrumpir de forma rápida en el caso de detectar cualquier tipo de problema. Los geles de T, de aplicación dérmica diaria, constituyen en la actualidad la mejor opción. A los 3 meses de la valoración basal y del inicio del TRT, debe realizarse una analítica sanguínea para determinar la T total, la SHBG, el hematocrito, la hemoglobina y el PSA. Para determinar la sintomatología, aparte de la historia clínica donde se valoran los posibles efectos adversos del tratamiento, pueden utilizarse cuestionarios como el AMSS, el IIEF y el IPSS. En la exploración física, es fundamental la práctica del tacto rectal.

Cuando hay una elevación del PSA por encima de los valores esperados, de acuerdo con los estudios ya comentados, sobre todo cuando son superiores a los normales o cuando hay alguna sospecha en el tacto rectal, debe suspenderse el TRT e indicar una biopsia de próstata.

Si a los 3 meses de iniciado el tratamiento con gel de T no hay ninguna alteración, puede proseguirse con el mismo fármaco o indicar el tratamiento intramuscular con undecanoato de T cada 3 meses.

Durante el primer año del TRT es aconsejable realizar los estudios de seguimiento referidos cada 3 meses y, posteriormente, los controles ya pueden realizarse con una periodicidad anual.

Bibliografía

1. Vermeulen A. The male climacterium. *Ann Med*. 1993;25:531-4.
2. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, O'Donnell AB, Travison TG, Williams RE, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4241-7.
3. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2085-98.
4. Morgentaler A. Testosterone replacement therapy and prostate cancer. *Urol Clin N Am*. 2007;34:555-63.
5. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med*. 2004;350:482-92.
6. Barqawi AB, Crawford ED. Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer: a perspective view. *Int J Impot Res*. 2005;17:462-3.
7. Morales A. Testosterone and prostate health: debunking myths demands evidence, caution, and good clinical judgment. *Eur Urol*. 2006;50:895-7.
8. 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;1:293-7.
9. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg*. 1941;43:209-23.
10. Fowler JE, Whitmore WF Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol*. 1981;126:372-5.
11. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone-treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol*. 1994;40:341-9.
12. Daniell HW. A worse prognosis for men with testicular atrophy at therapeutic orchietomy for prostate carcinoma. *Cancer*. 1998;83:1170-3.
13. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:170-83.
14. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alftman H, Jellum E, Hallmans G, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer*. 2004;108:418-24.
15. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994;8:439-43.
16. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, et al. Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:1451-7.
17. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E, Hess DL, Dorey FJ, Epstein JI, et al. Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:2351-61.
18. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year of treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol*. 2003;170:2348-51.
19. Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate*. 2001;47:52-8.
20. Hoffman MA, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol*. 2000;163:824-7.
21. Miller LR, Partin AW, Chan DW, Bruzek D, Dobs A, Epstein J, et al. Influence of radical prostatectomy on serum hormone levels. *J Urol*. 1998;160:449-53.
22. Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod D, Amling C, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2003;169:1670-5.
23. Teloken C, Da Ros CT, Caraveri F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol*. 2005;174:2178-80.
24. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*. 2006;68:1263-7.
25. Thompson IM, Pauker DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a PSA level <4 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350:2239-46.
26. Svetec DA, Canby ED, Thompson IM, Sabanegh ES Jr. The effect of parenteral testosterone replacement on prostate specific antigen in hypogonadal men with erectile dysfunction. *J Urol* 1997; 158:1775-7.
27. Gesternbluth RE, Maniam PN, Corty EW, Seftel AD. Prostate-specific antigen changes in hypogonadal men treated with testosterone replacement. *J Androl*. 2002;23:922-26.
28. Behre HM, Bohmeyer J, Nieschlag E. Prostate volume in testosterone treated and untreated hypogonadal men in comparison to age-matched normal controls. *Clin Endocrinol*. 1994;40:341.
29. Holmag S, Marin P, Lindstedt G, Hedelin H. Effect of long-term oral testosterone undecanoate treatment on prostate volume and serum prostate-specific antigen concentration in eugonadal middle-aged men. *Prostate*. 1993;23:99.
30. D'Amico AV, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2007;8:21-5.
31. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol*. 2005;173:533-6.
32. Sarosdy MF. Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer*. 2007;109:536-41.
33. Algarte-Génim M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol*. 2004;46:285-94.
34. Matias JRDCI, Malloy V, Orentreich N. Inhibition of prostate cancer in rats by the administration of dehydroepiandrosterone. *Ann NY Acad Sci*. 1987;453:316-28.
35. Voermans C, Condon MS, Bosland MC. Growth inhibition by dehydroepiandrosterone of human prostate cancer cell lines and primary epithelial cultures of rat prostate carcinomas (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res*. 1996; 37:A1933.