

# Terapia de reemplazo hormonal con testosterona y cáncer de próstata

## Testosterone replacement and prostate cancer

Dr. Rey Valzacchi, Gastón.

Es sabido que la testosterona va declinando con el correr de los años y un buen porcentaje de hombres mayores de 50 años presentan un estado hipogonádico<sup>1</sup>. Las nuevas opciones terapéuticas de formas comerciales de testosterona y el deseo por un mejoramiento de los síntomas que su déficit produce, ha llevado a la difusión de la terapia de sustitución hormonal (TH) en el hombre mayor<sup>2,3</sup>.

Por otro lado, con el correr de los años en los hombres se va incrementando la prevalencia de patología prostática tanto benigna (hiperplasia prostática) como maligna (carcinoma de próstata). Actualmente es aceptado que la próstata es un órgano hormonodependiente, así como las patologías de crecimiento que en ella se producen, ya que los hombres castrados antes de la pubertad y aquellos con síndromes de insensibilidad a los andrógenos no desarrollan hiperplasia prostática benigna (HPB) o cáncer de próstata<sup>4,5</sup>.

Algunos de estos conceptos y otros que desarrollaremos han llevado al concepto de la testosterona como un elemento de riesgo en los hombres en relación con la patología prostática.

Sin embargo, es poco claro el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en hombres hipogonádicos en terapia con testosterona.

La TH ha mostrado beneficios en la libido, la función eréctil, estados anímicos, mantenimiento de masa muscular y ósea<sup>6,7,8,9</sup>. Existe un número considerable de hombres con cáncer de próstata que presentan un estado hipogonádico, que podrían beneficiarse con la TH. Por todo esto es importante la revisión de conceptos clásicos de la testosterona sobre la próstata. En este trabajo haremos una revisión basada en la evidencia científica sobre la relación entre tratamiento con testosterona en hombres hipogonádicos mayores y el riesgo prostático y presentaremos algunas recomendaciones sobre el monitoreo prostático durante la TH.

### MECANISMOS DEL CRECIMIENTO CELULAR PROSTÁTICO

En la próstata la dihidrotestosterona (DHT) es el andrógeno con mayor poder mitogénico. La DHT surge de la conversión de la testosterona por la enzima 5 $\alpha$  reductasa ubicada a nivel prostático<sup>10</sup>.

Las células epiteliales que conforman las glándulas de la próstata son andrógeno-dependientes y, con niveles bajos de testosterona, la tasa de proliferación celular es me-

Servicio de Urología, Hospital Italiano,  
Buenos Aires, Argentina.  
gaston.rey@hospitalitaliano.org.ar

nor que la tasa de muerte de estas células<sup>11</sup>. Existen evidencias de que los andrógenos actuarían sobre receptores de andrógenos de las células estromales de la próstata, las cuales producirían factores de crecimiento que inducirían el efecto mitogénico sobre las células epiteliales. Se han descrito numerosos factores de crecimiento, como el epidérmico<sup>12</sup>, el transformante  $\alpha$ <sup>13</sup>, el insulina símil<sup>14</sup>, el fibroblástico<sup>15</sup>, el nervioso<sup>16</sup> y el vascular<sup>17</sup>, como participantes en el crecimiento y muerte celular de la próstata.

Por lo tanto, si bien los andrógenos son requeridos para el crecimiento, mantenimiento y función de las células prostáticas, desempeñando un rol permisivo en la carcinogénesis prostática, la iniciación, desarrollo y progresión de cáncer prostático microscópico a clínicamente significativo resulta de múltiples factores que incluyen alteraciones genéticas, así como dietarias y otros agentes ambientales<sup>18</sup>.

## EVIDENCIAS ACTUALES SOBRE PRÓSTATA Y TESTOSTERONA

Tal como lo expresamos previamente, el desarrollo de la HPB o el cáncer de próstata requiere que los andrógenos estén presentes en algún momento de la vida, ya que en hombres castrados prepuberales, estas afecciones no se producen. Asimismo, la castración en el adulto produce la atrofia de la glándula prostática, por lo que en la antigüedad la orquiectomía era uno de los tratamientos de la HPB, y el tratamiento en la actualidad del cáncer de próstata avanzado es la disminución androgénica, ya sea por bloqueo farmacológico o quirúrgico (orquiectomía).

También es sabido que en pacientes con cáncer de próstata metastásico la administración de testosterona exacerba la progresión de la enfermedad. Por esta razón, en estos pacientes cuando se inicia terapia con agonistas de GnRH, que produce una liberación inicial de gonadotropinas con una elevación de testosterona, se debe administrar conjuntamente antiandrógenos para evitar el agravamiento de la enfermedad<sup>19</sup>.

Las siguientes evidencias históricas han fijado nuestros conceptos sobre la testosterona y la próstata:

- La administración de testosterona causa progresión del cáncer de próstata<sup>20</sup>.
- El cáncer de próstata retrocede con la orquiectomía o el bloqueo hormonal<sup>21</sup>.
- El cáncer de próstata no ocurre en eunucos<sup>22</sup>.
- La administración de agonistas de GnRH en pacientes con cáncer de próstata produce un "flare up" en el que se aumentan los niveles de testosterona incrementando eventos adversos (dolor óseo, retención urinaria, etc)<sup>23</sup>.
- Muchos hombres mayores pueden tener cáncer de próstata oculto o clínico y no se sabe el posible efecto de la administración de testosterona en estos pacientes<sup>24</sup>.

Sobre esta base uno pensaría que debería existir una relación entre los niveles de testosterona y el riesgo de patología prostática. Sin embargo, una revisión de ocho estudios epidemiológicos prospectivos mostró que entre los hombres que desarrollaron cáncer de próstata y aquellos que no lo hicieron no hubo diferencia en los niveles circulantes de andrógenos a lo largo de sus vidas<sup>25</sup>. En el 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 cáncer de próstata incidental y a 6.438 varones como población control a los que se les determinaron los valores de hormonas sexuales en sangre. No se halló ninguna asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y las concentraciones séricas de testosterona, testosterona libre calculada, dihidrotestosterona, dihidroepiandrosterona sulfato, androstendiona, androstendiol, estradiol y estradiol libre calculado<sup>26</sup>. También se observa que los bajos niveles de testosterona no previenen el cáncer de próstata, ya que la prevalencia de cáncer de próstata en pacientes hipogonádicos con PSA normal es similar a la prevalencia en hombres con valores normales de testosterona<sup>27</sup>.

Además, en otros trabajos se encontró que la testosterona baja se ha asociado con cáncer prostático de alto grado<sup>28</sup> y con más riesgo de enfermedad extraprostática y márgenes positivos en la prostatectomía radical<sup>29</sup>.

Por lo tanto, si bien la próstata es un órgano hormonodependiente no está claro que:

- Bajos niveles de testosterona sean protectores de las enfermedades prostáticas.
- Niveles normales/altos de testosterona se asocien con mayores riesgos prostáticos.
- La TH sea capaz de inducir cáncer de próstata.

### ¿La TH incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de próstata?

La aparición del cáncer prostático es posiblemente la mayor duda que genera la TH en el hombre mayor. Como expresamos, si bien no hay evidencias de que los niveles normales de testosterona promuevan el desarrollo de cáncer de próstata, si es claro que la administración de testosterona puede incrementar el crecimiento de un cáncer preexistente.

Un metaanálisis reciente mostró que el riesgo de desarrollar cáncer de próstata no está incrementado al comparar aquellos que recibieron TH en comparación con los que recibieron placebo (Tabla 1)<sup>30</sup>.

	Tasa de eventos por 1000 pacientes-año		Odds ratio	Intervalos de confianza 95%
	Grupo testostero-	Grupo placebo		
Cáncer de próstata	9,2	8,3	1,09	0,48-2,49

**Tabla 1.** Efectos de la TH en el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en hombres con hipogonadismo de comienzo tardío

Sin embargo, debemos considerar que la sumatoria de todos los estudios incluye unos 500 hombres mayores tratados, y *Bhasin* estima que para detectar una diferencia de 30% en la incidencia de cáncer de próstata se requiere un tratamiento durante unos 5 años de unos 6.000 hombres entre 65 y 80 años con niveles bajos de testosterona sérica (asumiendo una tasa de incidencia anual de nuevos cánceres de próstata en ese grupo etario de 1,2%<sup>31</sup>)<sup>32</sup>, por lo que posiblemente durante muchos años no tengamos una certeza sobre este tema.

Por lo tanto, sobre la base de estas evidencias se puede recomendar que:

- Si bien no existirían evidencias de incremento en el riesgo de desarrollar un cáncer de próstata en el corto plazo, se recomienda un seguimiento prolongado y estricto.

### ¿Cómo varía el PSA durante la TH?

Una de las maneras de sospechar la presencia de un cáncer de próstata es el incremento en los valores de PSA. En hombres hipogonádicos<sup>33</sup> o en terapia con inhibidores de la 5 alfa reductasa<sup>34</sup> los valores de PSA suelen ser menores que en la población con valores normales de testosterona o no tratados.

Si bien no existen un consenso se considera que la administración de testosterona incrementa el PSA durante los primeros meses equiparándolo al valor de los hombres con niveles normales de testosterona<sup>35</sup>.

Los datos sugieren que la administración de TH en hombres con deficiencia de testosterona puede producir un incremento modesto de los niveles de PSA sérico, que son generalmente menores de 0,5 ng/ml y que raramente ese incremento supere 1 ng/ml en un período de 3 a 6 meses.

En los pacientes con un seguimiento de más de dos años se ha propuesto el índice de velocidad de crecimiento del PSA<sup>36</sup>, que muestra que cuando el incremento del PSA es mayor de 0,75 ng/ml en el intervalo de 1 año, se debe profundizar la búsqueda de un cáncer prostático<sup>37</sup>.

En pacientes en TH se mostró en una revisión sistemática, que el incremento promedio de PSA después de la iniciación de la terapia con testosterona fue de 0,3 ng/ml en hombres hipogonádicos jóvenes y de 0,44 ng/ml en hombres mayores. Asimismo, se sabe que en la determinación del PSA existe una variabilidad interensayo de un 15%<sup>38</sup> y que hay una variabilidad entre las distintas técnicas de medición del PSA<sup>39,40</sup>.

Por lo tanto, si bien no existen recomendaciones de cuando profundizar el estudio prostático, posiblemente sobre la base de los datos previos, sea raro un incremento mayor de 0,75 ng/ml/año en pacientes en TH y en aquellos que puedan ser seguidos por lo menos 2 años y que superen este valor se podría plantear ahondar en los estudios prostáticos.

### TH en pacientes con cáncer de próstata

Sin lugar a dudas una contraindicación absoluta, aceptado en todas las normas existentes, para efectuar una TH es la presencia de un cáncer de próstata<sup>41,42</sup>. Sin embargo, no es claro qué sucede en pacientes con lesiones premalignas prostáticas o con antecedentes de cáncer de próstata con tratamientos curativos. Es necesario recordar que en estos grupos de pacientes (con lesiones premalignas o tratamientos curativos) si tienen niveles normales de testosterona, no se efectúa tratamiento para bajar los niveles de testosterona, ya que no está demostrado que esto beneficie la evolución de los cuadros. Es decir que no está contraindicado tener a pacientes con antecedentes de cáncer de próstata con niveles de testosterona dentro del rango fisiológico. Por esta razón, es lógico preguntarse si a pacientes con esas características, que sean hipogonádicos, no es coherente normalizarle los valores de testosterona. Asimismo, las preparaciones actuales de testosterona permiten lograr niveles séricos de testosterona dentro del rango fisiológico<sup>43,44,45</sup>.

### TH en pacientes con diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN)

La neoplasia intraepitelial de próstata de alto grado puede asociarse con el desarrollo de un cáncer de próstata y por eso son pacientes que suelen ser seguidos con un estricto control<sup>46</sup>.

Un trabajo comparando el seguimiento de pacientes hipogonádicos sin PIN (55 pacientes) y con PIN (20 pacientes), tratados con testosterona durante un año, muestra que no existe un incremento significativo de los niveles de PSA, ni en el riesgo de desarrollar un cáncer prostático, en los pacientes con PIN comparado con los sin PIN<sup>47</sup>. (Tabla 2)

	Cáncer luego de 1 año de TRH	P	% total
PIN +	1/20	0,267	1/75 (1,3%)
PIN -	0/55		

**Tabla 1.** Desarrollo de cáncer de próstata en pacientes hipogonádicos con y sin PIN tratados con testosterona

Sobre la base de estos resultados se podría considerar que no existe contraindicación para recibir testosterona en el hombre hipogonádico con PIN, sin embargo, un número mayor de pacientes seguidos en forma prospectiva permitiría tener un mayor aval.

### **TH en pacientes prostatectomizados**

Un estudio retrospectivo de 7 hombres hipogonádicos que habían tenido una prostatectomía radical por cáncer de próstata y fueron tratados con testosterona, no evidenció recurrencia bioquímica (incremento del PSA) ni clínica en ninguno de ellos, con un seguimiento de más de 12 meses<sup>48</sup>.

En otro estudio, la terapia con testosterona en 10 hombres hipogonádicos sintomáticos con antecedente de prostatectomía radical, no evidenció incremento del PSA en un seguimiento promedio de 19 meses, con mejoría de la sintomatología hipogonádica<sup>49</sup>.

Los datos a partir de estos estudios confirmarían que una historia de cáncer de próstata no es una contraindicación absoluta para la TH. Obviamente, se requiere una cuidadosa selección de pacientes con bajo riesgo de recurrencia, como son aquellos hombres que tuvieron un tumor organoconfinado, con PSA no detectable en el seguimiento y con un intervalo desde la cirugía mayor a 12 meses.

### **TH luego del tratamiento del cáncer de próstata con braquiterapia**

En un trabajo reciente, se revisó la evolución de 31 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que fueron tratados con braquiterapia y que por su estado hipogonádico recibieron TH. El tiempo medio de tratamiento fue de 4.5 años, y la media de seguimiento de 5 años. Sólo 1 paciente mostró un incremento transitorio del PSA, y ningún paciente interrumpió la TH por recurrencia del cáncer o progresión de la enfermedad<sup>50</sup>.

Si bien éste es un tema controvertido, sin existir suficiente evidencia para recomendar la TH en pacientes hipogonádicos tratados con prostatectomía o braquiterapia por cáncer de próstata, sobre la base de los resultados previamente comentados posiblemente sea una alternativa terapéutica en casos sumamente seleccionados con un estricto seguimiento.

## **CONCLUSIÓN**

Si bien conocemos desde hace muchos años la hormonodependencia de la próstata y nos han inculcado desde nuestra formación que la testosterona “es mala para la próstata”, existen algunas evidencias de que esto puede no ser tan así.

En 1999 *R Prehn* presentó una hipótesis de por qué los bajos valores de testosterona se asociarían con mayor predisposición al cáncer de próstata relacionándolo con mecanismos moleculares de la testosterona sobre las células prostáticas y con la posibilidad de uso de testosterona para la prevención del cáncer de próstata<sup>51,52,53</sup>.

La evidencia actual muestra que la TH no incrementa el riesgo de desarrollar un cáncer prostático. También están comenzando a presentarse trabajos en los cuales la TH podría plantearse en pacientes hipogonádicos con antecedentes de cáncer de próstata organoconfinado y enfermedad controlada.

Todo esto demuestra que nuestra mente debe estar abierta para reevaluar conceptos clásicos y la medicina basada en la evidencia puede ser una buena herramienta para trabajar en esto<sup>54</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Travison TG, Shackelton R, Araujo AB, Hall SA, Williams RE, Clark RV, O'Donnell AB, McKinlay JB.: The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression, and spontaneous remission. *J Am Geriatr Soc.* 56:831-839, 2008.
2. Schubert M, Minnemann T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhövel F.: Intramuscular testosterona undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5429-5934, 2004.
3. Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS.: Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:2085-2098, 2004.
4. Horton R: Benign prostatic hyperplasia: a disorder of androgen metabolism in the male. *J Am Geriatr Soc* 32: 380-385, 1984.
5. Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, el-Awady MK, Wilson EM, French FS: Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16:271-321, 1995.
6. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 75:1092-1109, 1992.
7. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM III, Patrick P, Ross C.: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1661-1667, 1997.
8. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, y col.: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2647-2453, 1999.
9. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, Ferrando A.: Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol*; 269:E820-E826, 1995.
10. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG: Biological actions of androgens. *Endoc Rev* 8:1-28, 1987.
11. Denmeade SR, Lin XS, Isaacs JT: Role of programmed (apoptotic) cell death during the progression and therapy for prostate cancer. *Prostate* 28:251-265, 1996.
12. Hiramatsu M, Kashimata M, Minami N, Sato A, Murayama M: Androgenic regulation of epidermal growth factor in the Mouse ventral prostate. *Biochem Int* 17:311-317, 1988.
13. Hofer DR, Sherwood ER, Bromberg WD, Mendelsohn J, Lee C, Kozlowski JM: Autonomous growth of androgen-independent human prostatic carcinoma cells: role of transforming growth factor alpha. *Cancer Res* 51:2780-2785, 1991.
14. Peehl D, Cohen P, Rosenfeld RG: The insulin-like growth factor system in the prostate. *World J Urol* 13:306-311, 1995.
15. Store M: Regulation of prostate growth by fibroblast growth factors. *World J Urol* 13:297-305, 1995.
16. Djakiew D: Role of nerve growth factor-like protein in the paracrine regulation of prostate growth. *J Androl* 13:476-487, 1992.
17. Joseph IB, Nelson JB, Denmeade SR, Isaacs JT: Androgens regulate vascular endothelial growth factor content in normal and malignant prostatic tissue. *Clin Cancer Res* 3:2507-2511, 1997.
18. Gallagher RP, Kutyniec CL: Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol* 4:22-27, 1997.
19. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, y col.: Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (Nilutamide). *N Engl J Med* 321:413-418 1989.
20. Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr., The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 126: 372-375, 1981.
21. 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* 43:209-223. 1941.
22. Sharkey DA, Fisher ER.: Carcinoma of the prostate in the absence of testicular tissue. *J Urol*; 83:468-470, 1960.
23. Bubley GJ.: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 58(Suppl 2A):5-9, 2001
24. Morgentaler ABC, DeWolf WC.: Occult prostate cancer in men with low serum testosterone levels. *JAMA* 276:1904-1906, 1996.

25. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 80:930-934, 1999.
26. 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.*100:170-183, 2008.
27. Morgentaler A, Rhoden EL: Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 68:1263-1267, 2006.
28. Schatzl G, Madersbacher S, Haitel A, Gsur A, Prever M, Haidinger G y col.: Associations of serum testosterone with microvessel density, androgen receptor density and androgen receptor gene polymorphism in prostate cancer. *J Urol* 169:1312-1315, 2003.
29. Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod DG, Amling G y col.: Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 169:1670-1675, 2003.
30. Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S: 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* 60: 1451-1457, 2005.
31. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA.: Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin.*;48:6-29, 1998.
32. Bhasin S, Sing AB, Mac RP, Carter B, Lee MI, Cunningham GR: Managing the risk of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 24: 299-311, 2003.
33. Meikle AW, Arver S, Dobs AS, y col.: Prostate size in hypogonadal men treated with a non-scrotal permeation-enhanced testosterone transdermal system. *Urology* 49:191-196, 1997
34. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, y col.: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 327:1185-1191, 1992.
35. Jin B, Conway AJ; Handelsman DJ: Effects of androgen deficiency and replacement on prostate zonal volumen. *Clin Endocrinol* 54:437-445, 2001.
36. Carter HB, Pearson JD. PSA: velocity for the diagnosis of early prostate cancer. A new concept. *Urol Clin North Am.* 20:665-670, 1993.
37. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, Walsh PC.: Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 45:591-596, 1995.
38. Ornstein DK, Smith DS, Rao GS, Basler JW, Ratliff TL, Catalona WJ: Biological variation of total, free and percent free serum prostate specific antigen levels in screening volunteers. *J Urol*157:2179- 2182, 1997.
39. Riehmman M, Rhodes PR, Cook TD, Grose GS, Bruskewitz RC.: Analysis of variation in prostate-specific antigen values. *Urology* 42: 390-397, 1993.
40. Manseck A, Pilarsky C, Froschermaier S, Menschikowski M, Wirth MP: Diagnostic significance of prostate-specific antigen velocity at intermediate PSA serum levels in relation to the standard deviation of different test systems. *Urol Int* 60:25-27, 1998.
41. Morales A, Lunenfeld B.: International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. International Society for the Study of the Aging Male. *Aging Male* 5:74-86, 2002.
42. Shalender Bhasin, Glenn R. Cunningham, Frances J. Hayes, Alvin M. Matsumoto, Peter J. Snyder, Ronald S. Swerdloff, y Victor M. Montori: Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1995-2010, 2006.
43. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA: Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3469-3478, 1999.
44. Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Longstreth J, Berman N: Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4500-4510, 2000.
45. Schubert M, Minnemann T, Hübler D, Rouskova D, Christoph A, Oettel M, Ernst M, Mellinger U, Krone W, Jockenhövel F: Intramuscular testosterone undecanoate: pharmacokinetic aspects of a novel testosterone formulation during long-term treatment of men with hypogonadism *J Clin Endocrinol Metab.*89:5429-5434, 2004.
46. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melamed J, Lepor H: Followup interval prostate biopsy

- 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol*.168:1415-1418, 2002.
47. 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* 170: 2348-2351,2003.
  48. Kaufman JM, Graydon RJ: Androgen replacement after curative radical prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 172: 920-922, 2004.
  49. Agarwal PK, Oefelein MG.: Testosterone replacement therapy after primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 173: 533-536, 2005.
  50. Sarosdy MF: Testosterone replacement for hypogonadism after treatment of early prostate cancer with brachytherapy. *Cancer* 109:536-541,2007.
  51. Prehn RT.: The inhibition of tumor growth by tumor mass. *Cancer Res* 51:2-4, 1991.
  52. Prehn RT.: Cancers beget mutations versus mutations beget cancers. *Cancer Res*.54:5296-5300, 1994.
  53. Prehn RT.: On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res*. 59:4161- 4164, 1999.
  54. Morales A.: Testosterone and prostate health: debunking myths demands evidence, caution and good clinical judgment. *Eur Urol*. 50:895-897, 2006.