



Revista Urología Colombiana

ISSN: 0120-789X

revistaurologiacolombiana@scu.org.co

Sociedad Colombiana de Urología
Colombia

Correa Ochoa, José Jaime

Testosterona y su relación con el cáncer de próstata

Revista Urología Colombiana, vol. XV, núm. 3, diciembre, 2006, pp. 77-84

Sociedad Colombiana de Urología

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149120447011>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Testosterona y su relación con el cáncer de próstata

Correa Ochoa José Jaime

Residente de IV año de Urología CES
Medellín - Colombia

Resumen

Tradicionalmente se ha pensado y enseñado que la testosterona causa crecimiento del cáncer de próstata, y partiendo de esa premisa precisamente se ha contraindicado el uso de la misma en pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata y también en pacientes con riesgo de desarrollar el mismo. Sin embargo, la literatura reciente esta siendo inundada por estudios que desmitifican cada vez más esta relación haciendo más permisivo el uso de la hormona. El objetivo de la revisión es entonces mostrar como ha cambiado la forma de ver la testosterona y el papel que tiene ésta en el cáncer de la próstata.

Abstract

Traditionally we have learned that administration of exogenous testosterone cause prostate cancer to grow. Based on that testosterone treatment has been contraindicated in patients with prostate cancer diagnosis and those in high risk for developing the disease. However, in the recent medical literature there are more studies that have shown no apparent increase in prostate cancer rates in clinical trials of testosterone supplementation in normal men or men at increased risk for prostate cancer.

Interés

Si analizamos cual ha sido el interés en éste tema, debemos tener en cuenta varias razones:

- El hipogonadismo, afecta un estimado entre 2 y 4 millones de hombres en Estados Unidos y como sabemos su prevalencia aumenta con la edad.
- La utilización de la testosterona como terapia de reemplazo hormonal ha aumentado de forma significativa.

Enviado para publicación: Noviembre de 2006
Aceptado para publicación: Noviembre de 2006

- Existen cada vez más pacientes sobrevivientes de cáncer de próstata que tienen además diagnóstico de hipogonadismo y que reclaman el tratamiento con testosterona.
- El hipogonadismo produce efectos secundarios importantes ya estudiados y conocidos, molestos para el paciente quién viene en busca de alivio de los mismos (Ver Figura 1).
- Está estudiado que el % de testosterona va disminuyendo paulatinamente con la edad (Ver Tabla 1)⁹.



Figura No.1

Tabla No. 1

Edad (En años)	% de disminución de la testosterona
40 – 49	16,2 %
50 – 59	20,0 %
60 – 69	22,6 %
80 o más	26,0 %

Historia

Si revisamos la historia al momento cuando se empezó a establecerse la relación testosterona y cáncer de próstata, tenemos que ir hasta los estudios realizados por los doctores Huggins y Hodges¹. En sus trabajos, establecieron la respuesta hormonal del cáncer de próstata reportando que reducciones marcadas de testosterona mediante castración o tratamiento con estrógenos causan regresión del cáncer de próstata metastásico y que la administración de testosterona exógena causa el desarrollo del mismo. En una revisión de su trabajo en 1967, Huggins manifestó: "La orquidectomía o la administración de estrógenos fenólicos, resulta en regresión del cáncer en próstatas humanas, mientras que en los casos no tratados la testosterona aumenta la tasa de crecimiento de la neoplasia"².

Si revisamos detenidamente los trabajos que recordemos le darían a Huggins el premio Nóbel de Medicina en 1966, encontramos que además de mostrar que la castración y el tratamiento con estrógenos causa disminución de los niveles de fosfatasa ácida en pacientes con cáncer de próstata, también reportaron que la administración diaria de

propionato de testosterona intramuscular causaba aumento de los niveles de testosterona y por consiguiente aumento del tumor. Esta última afirmación, se basó en tres pacientes a los que se les administró testosterona. De estos tres pacientes se conocieron los resultados solo en dos, uno de los cuales ya estaba castrado previamente. En el paciente que quedaba los niveles de fosfatasa ácida aumentaron durante 18 días de inyectada la testosterona, pero fluctuaron ampliamente antes y después alcanzando los mismos niveles pico luego de 3 semanas de descontinuado el tratamiento. Resumiendo entonces la relación negativa cáncer de próstata y testosterona se basó en el aumento de la fosfatasa ácida en 1 solo paciente.

De forma sorpresiva, existen también trabajos utilizando testosterona en pacientes con cáncer de próstata; desafortunadamente estos carecen de grupo control. La serie más grande es del Memorial Sloan Kettering Cancer Center, de 1949 a 1967 tomaron un total de 67 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y metástasis óseas y les administraron testosterona bajo diferentes protocolos, en la mayoría se observaron respuestas desfavorables como aumento del dolor óseo y aumento de la fosfatasa ácida; sin embargo solo 4 de estos 67 no habían sido llevados a orquidectomía, lo que hablaba de lo avanzado de la patología³.

Existen otros trabajos también administrando testosterona en cáncer de próstata con resultados más alentadores en cuanto a mejoría sintomática de los pacientes. Prout y Brewer reportan inyección diaria de testosterona a 26 pacientes con cáncer de próstata avanzado, de estos 20 no habían sido orquidectomizados o se les había realizado ningún tipo de manipulación hormonal; en los resultados mencionan que la gran mayoría de pacientes experimentaron un aumento en la sensación de bienestar y algunos disminución del dolor óseo, además reportaron que la respuesta de la fosfatasa ácida a la inyección de testosterona fue extremadamente variable⁴.

Hay entonces en los pocos reportes de cáncer de próstata en los que se administra testosterona escasa homogeneidad de los resultados; son sin embargo estudios que no tienen grupo control, donde los pacientes tienen enfermedad muy avanzada y éste factor podría ser el responsable de la sintomatología, además tampoco tienen un marcador de progresión de la enfermedad confiable lo que los hacen débiles desde el punto de vista epidemiológico. Pero basados en ellos tampoco se podría responder si la testosterona realmente aumenta el crecimiento del cáncer de próstata ya establecido.

Epidemiología

Si se nos ha enseñado entonces que a mayor testosterona aumentará el cáncer de próstata, entonces a menor testosterona, menor cáncer de próstata?. Existen datos epidemiológicos que no van de la mano de éstas afirmaciones, es así como estadísticamente a mayor edad menor testosterona pero mayor prevalencia de cáncer de próstata (ver figura 2).

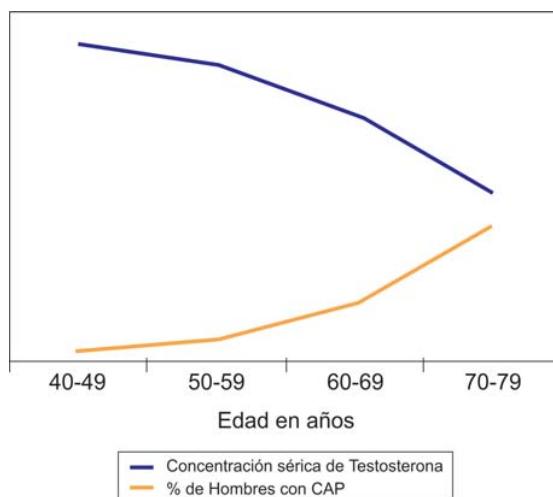


Figura 2. (Tomada de European Urology).

Hay estudios epidemiológicos que han buscado también la *relación cáncer de próstata y testosterona*, con resultados variables, uno de los más grandes realizado en Finlandia,

Noruega y Suecia con un total de 708 pacientes y 2,242 controles. En el estudio, se intentó dilucidar si los valores de testosterona tenían relación con el cáncer de próstata y encontraron en el análisis de los datos una modesta disminución del riesgo de cáncer de próstata para niveles aumentados de testosterona total, no hubo diferencia en cuanto a los niveles de testosterona libre o de globulina ligadora de hormonas sexuales entre los grupos. No encontraron soporte para decir que los andrógenos estimularan el desarrollo y crecimiento del cáncer de próstata ⁽⁵⁾.

Existen otros estudios que tratan de buscar la relación entre cáncer de próstata y niveles de testosterona, con resultados poco homogéneos (Ver tabla 2).

Tabla No. 2

Trabajo	Número de pacientes	Correlación	Comentarios
Slater, 2000	25 estudios con 1.481 casos y 2.767 controles.	No encontraron relación consistente	Solo cuatro de los 25 encontraron relación
Shaneyfelt, 2000	3 estudios con 461 casos, 629 controles	Si	
Eaton, 1999	8 estudios con 644 casos, 1.048 controles	No	
Parsons, 2004	111 casos entre una población de estudio de 759	Si	Correlación positiva principalmente con los valores de testosterona libre

Tomada de Int J Impotente Res 2006 (18), 26-31

Hay estudios buscando *la relación de niveles bajos de testosterona y cáncer de próstata*. En un estudio de Morgentaler se buscó la prevalencia de cáncer de próstata oculto en hombres con bajos niveles de testosterona total o libre que además tuvieran antígeno específico de próstata (AEP) de 4 ng/mL y tacto rectal (TR) normal; en este estudio retrospectivo se le realizó biopsia trans-rectal ecodirigida de próstata a todos los pacientes, encontrando 11

pacientes con cáncer (14%), no hubo diferencias en cuanto a los valores de antígeno específico de próstata, volumen prostático o valores de la testosterona entre pacientes con hallazgo de tumor en la biopsia y aquellos con biopsia negativa. Los autores concluyen que existe una alta prevalencia de cáncer de próstata detectado por biopsia en hombres con bajos niveles de testosterona total o libre a pesar de tener valores de antígeno específico de próstata o libre dentro de límites normales. Estos datos sugieren que tanto el TR como el AEP pueden ser poco sensibles en pacientes con hipogonadismo y que los niveles de AEP pueden estar alterados por reducción natural de los niveles de andrógenos. Este estudio también enfatiza que pacientes con hipogonadismo pueden tener cáncer de próstata y que el seguimiento es esencial cuando se inicia la terapia de reemplazo de testosterona (TRT)⁶.

Hay estudios mas recientes que han relacionado los niveles bajos de testosterona (T) con pobre pronóstico en pacientes que ya tienen el diagnóstico de CAP. Teloken en un artículo interesante, muestra como pacientes llevados a prostatectomía radical y con niveles bajos de testosterona tuvieron mayor porcentaje de márgenes positivas en la patología final⁷. Existe otro artículo también reciente que relaciona el hipogonadismo con el CAP⁸. En este estudio se compararon pacientes con CAP y 25 controles. Se midieron la testosterona total, libre calculada, biodisponible calculada y la globulina ligadora de hormonas sexuales entre otras. Encontraron que los pacientes con CAP tenían niveles similares de Testosterona total a los controles, pero niveles significativamente mas bajos de Testosterona libre calculada y Testosterona biodisponible calculada. Los autores concluyen que los pacientes con CAP tienen niveles de testosterona biológicamente activa más bajos que los controles.

Role de los andrógenos en el cáncer de próstata

El role preciso de los andrógenos en términos de carcinogénesis es poco claro. Los

andrógenos principalmente a través de la dihidrotestosterona inducen división celular y apoptosis y teóricamente luego de muchos años y un número aumentado de divisiones celulares puede resultar en acumulación de mutaciones espontáneas en las células prostáticas.

Recordemos que la testosterona es la hormona circulante mas abundante en los hombres y que a través del receptor androgénico juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento prostático.

El receptor androgénico es activado por dos ligandos: Testosterona y Dihidrotestosterona. La segunda se une con mayor afinidad al receptor androgénico.

La interacción del esteroide con el receptor específico induce la unión de éstos receptores activados a regiones promotoras de los genes. Los receptores de esteroides, participan directamente en la inducción de genes de transcripción. Sin embargo, la activación de las células por los esteroides también puede inducir la denominada acción “no – genómica” la cual es mediada por segundos mensajeros.

Estos mecanismos se han descrito para diferentes hormonas: glucocorticoides, progesterona, estrógenos, andrógenos, minerales, corticoides, Vitamina D3, Hormonas T3 y T4.

El role de los factores de crecimiento en el desarrollo prostático y mantenimiento ha sido ampliamente estudiado. Sin embargo la contribución exacta de los andrógenos aún se mantiene poco clara. Los andrógenos sin embargo si participan en la diferenciación celular, pero no ha podido demostrarse un efecto mitogénico directo.

Hay estudios experimentales interesantes tomando células tumorales prostáticas de nódulos linfáticos y específicamente un subtipo de éstas en condiciones de deprivación androgénica (andrógeno independientes) y divididas en sublineas una de crecimiento rápido y otra de crecimiento lento. De forma

muy interesante el crecimiento de éstas líneas no se ve afectado por la adición de bicalutamida pero sí se detiene mediante la adición de andrógenos²⁵. Esto en teoría según el Doctor Liao haría que cuando estamos ante líneas de células tumorales andrógeno independientes, la adición de andrógenos precisamente haría que éstas se sensibilizaran nuevamente para poder tratarlas con el anti-andrógeno y poder controlar de ésta forma el tumor.

Terapia de reemplazo de testosterona

Es importante mencionar la terapia de reemplazo de testosterona (TRT), pues precisamente es una de las razones por las que la relación cáncer de próstata y testosterona se ha vuelto de interés.

En primer lugar, no hay estudios a largo plazo siguiendo éstos pacientes; sin embargo en los estudios realizados hasta el momento el porcentaje de CAP es del 1% aproximadamente (un porcentaje similar a los estudios de tamizaje de la población general). Debe enfatizarse también que el número de hombres incluidos en los estudios con seguimiento a mas de un año es pequeño^{10,11,12,13,14,15,16,17}. Ver tabla 3, en esta tabla se compilán estudios prospectivos con un total de 461 pacientes, encontrando solo 5 casos de CAP (1,1%) prevalencia similar a la de la población general. Podemos ver entonces que la prevalencia no se aumenta en esta población en los estudios realizados hasta el momento.

Población de riesgo

Existen pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de próstata y un ejemplo claro de éstos son aquellos con hallazgo de neoplasia intraepitelial en la biopsia prostática. Se sabe por estadística que un 25% de éstos se les encontrara CAP⁽¹⁸⁾.

Existe un estudio utilizando terapia de reemplazo de testosterona en 20 pacientes con neoplasia intraepitelial (PIN) y compa-

rando éstos con 55 pacientes con biopsia benigna¹⁹. En éste estudio a todos los pacientes con neoplasia intraepitelial se les repitió la biopsia para confirmar la no existencia de CAP, se repitió la biopsia también si había cambios en el tacto rectal o un aumento de antígeno específico de próstata de más de 1 nanogramo por Litro. Se encontró CAP en 1 de los paciente con neoplasia intraepitelial y la biopsia en éste paciente fue realizada por tener tacto rectal anormal, a otros 4 pacientes, 2 en el grupo de PIN positivo y dos en el grupo PIN negativo se le realizó biopsia sin encontrar CAP. No hubo diferencia de los valores de antígeno específico de próstata total y libre entre los grupos a un año. Los autores concluyen que no hay aumento significativo del antígeno específico de próstata o aumento del riesgo de desarrollar CAP en los pacientes con PIN. Estos datos nos sugieren que no está contraindicada la TRT en hombres con PIN.

Tabla No. 3

Estudio	Duración (en meses)	Cáncer de Próstata grupo Tratado con Testosterona	Cáncer de Próstata grupo control	Método de administración
Hajjar et al. (11)	24	0 / 27	0 / 45	Intramuscular
Sih et al. (12)	12	0 / 15	0 / 17	Intramuscular
Dobs et al. (13)	24	-	2 / 33 1 / 33	Intramuscular Parche no escrotal
Snyder (14,15)	36 36	-	1 / 54 0 / 18	Parche no escrotal Parche escrotal
Wang et al (16)	6	-	0 / 76 0 / 73 1 / 78	Parche no escrotal Trans-dérmico (50mg) Trans-dérmico (100mg)
Kenny et al. (17)	12		0 / 34	Parche no escrotal

En el tercer consenso de CAP en 2002 sin embargo se recomendó que los pacientes con diagnóstico de CAP nunca recibieran tratamiento suplementario con testosterona²⁰.

Debe también reconocerse que no es rutinario de la práctica urológica la evaluación de los niveles de testosterona sérica o el intento que éstos niveles se mantengan bajos en pacientes que recibieron cirugía curativa o radioterapia para CAP; lo que sugiere que ser eugonádico no es “perjudicial” para éstos pacientes. El principal problema que surge al tratar pacientes con hipogonadismo tardío o relacionado al envejecimiento es la posibilidad de desarrollar o desenmascarar un CAP; aunque no existe evidencia que la terapia de reemplazo con testosterona sea la causa.

Hay quienes han ido mas allá y han tratado pacientes que previamente han tenido un diagnóstico de cáncer de próstata y que han sido curados con prostatectomía radical, lo interesante es que cada vez hay más pacientes de éstas características, además el diagnóstico de cáncer de próstata coincide con la época del diagnóstico de deficiencia androgénica relacionada al envejecimiento del hombre (A.D.A.M por sus siglas en inglés). Es por esto que el tema se ha vuelto de tanto interés. Aunque los estudios de TRT en pacientes curados de CAP carecen de un número importante de pacientes, no sería prudente dejarlos por fuera de ésta revisión ya que son los primeros pasos de lo que probablemente vamos a hacer en el futuro. Uno de los trabajos realizados por Kaufman con 7 pacientes a quienes previamente se les realizó prostatectomía radical y donde también revisó la literatura existente sobre el tema, no encontró evidencia que la TRT generara recurrencia clínica o bioquímica de la enfermedad. Ellos concluyen de forma prudente que el tratamiento en los estudios con pocos pacientes (reportes de casos) es seguro, sin embargo se requiere de estudios grandes para llegar a una conclusión que tenga un peso estadístico importante²¹. Otro trabajo en éste sentido mas reciente aún le realizó seguimiento a pacientes de las mismas características del anterior por un total de 19 meses sin encontrar recaída bioquímica²³.

Pero en que se basan aquellos que promueven la TRT en pacientes con CAP que han sido curados del mismo?: El CAP diagnosticado de forma temprana (tamizaje), se asocia a altas tasas de sobrevida libre de enfermedad. Por ejemplo, la sobrevida libre de recaída bioquímica luego de prostatectomía radical para hombres con antígeno específico de próstata bajo, gleason bajo y enfermedad no palpable (T1c) es de 98%, 96% y 95% a 3,5 y 7 años respectivamente²².

Pero a pesar que hay nuevos trabajos que empiezan a mostrar TRT en pacientes que en general estaría contraindicado; no podemos desconocer que:

- El consenso sugiere no tratar con TRT a pacientes que previamente han tenido el diagnóstico de CAP (aún si están curados).
- No hay trabajos con evidencia suficiente para apoyar el tratamiento de los pacientes con hipogonadismo curados de CAP.
- No existen estudios hasta el momento de TRT en pacientes tratados con radioterapia para CAP con intención curativa.

El “Institute of Medicine of The National Academics” en el 2004 para aclarar la necesidad de estudios clínicos en terapia de reemplazo de testosterona en Estados Unidos, concluyó que hay insuficiente información para justificar la realización de un estudio a largo plazo. Ellos estiman que es dicho estudio necesitaría incluir un total de 6.000 hombres con hipogonadismo y asignarlos aleatoriamente a tratamiento con testosterona o placebo por un período de 6 años con el fin de determinar si el tratamiento con testosterona realmente si aumenta el riesgo de CAP. El comité recomienda inicialmente realizar estudios cortos controlados y luego si éstos muestran resultados significativos hacer los estudios a largo plazo. Es por esto que es dudoso que la respuesta definitiva en éste tema se de en los próximos 10 a 20 años²⁴.

Por el momento mientras que se define si existe influencia del tratamiento con testosterona para el hipogonadismo y el desarrollo de CAP se recomienda:

- Que los hombres con hipogonadismo sintomático deben tratarse según las guías publicadas.
- Excluir el diagnóstico de CAP antes de iniciar el tratamiento con testosterona.
- Informar al paciente que no existe hasta el momento ningún estudio concluyente placebo controlado que defina la relación que existe entre Testosterona y seguridad prostática (para algunos incluso esto implicaría que debe realizarse consentimiento informado previo a iniciar el tratamiento).
- Monitoreo periódico de los pacientes en tratamiento con Testosterona para mantener niveles de la hormona que nunca sean suprafisiológicos y hacer tamizaje de CAP.

Conclusión

La literatura es débil en demostrar una relación entre testosterona y cáncer de próstata. Existen múltiples estudios epidemiológicos que están en contra de la premisa tradicional que habla de una relación positiva entre Testosterona y CAP.

Hay estudios aún más recientes que aunque carecen de grupo control y tienen pocos pacientes, pero donde ya empiezan a tratar pacientes curados de CAP con diagnóstico de hipogonadismo utilizando Testosterona.

Bibliografía

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer, I: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1941;1:293-297.
2. Huggins C. Endocrine induced regression of cancers. *Cancer Research* 1967;27:1925-30.
3. Fowler JE, Whitmore J. WF. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981, 126:372-5.
4. Prout GR, Brewer WR. Response of men with advanced prostatic carcinoma to exogenous administration of testosterone. *Cancer* 1967;20:1871-1878.
5. Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418-424.
6. Morgentaler A, Bruning III CO, DE Wolf WL. Incidence of occult prostate cancer among men with low total or free serum testosterone. *JAMA* 1996;276:1904-6.
7. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheir 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.
8. Garcia JM, Li H, Mann D, Epner D, Haynes TG, Marcelli M, Cunningham G. Hypogonadism in male patients with cancer. *CANCER* June 15, 2006. Vol 106(12):2583-91.
9. Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol*. 2004 Sep;46(3):285-94; discussion 294-5.
10. Rhoden E.L, Morgentaler A. Risks of Testosterone-Replacement Therapy and Recommendations for Monitoring. *N Engl J Med* 2004;350:482-92.
11. Hajjar RR, Kaiser FE, Morley JE. Outcomes of long-term testosterone replacement in older hypogonadal males: a retrospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3793-6.
12. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1661-7.
13. Dobs AS, Meikle AW, Arver S, Sanders SW, Caramelli KE, Mazer NA. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeationenhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3469-78.
14. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
15. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2670-7.
16. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2839-53.
17. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M266-M272.

18. Lefkowitz GK, Taneja SS, Brown J, Melemad J, Lepor H. Follow up interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostate intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168:1415-18.
19. Rhoden EL, Morgentaler A. Testosterone replacement therapy in hypogonadal men at high risk for prostate cancer: results of 1 year treatment in men with prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2003;170:2348-51.
20. Third International Consensus Consultation on Prostate Cancer. Paris, France, 2002 (World Health Organization).
21. Kaufman JM, Graydon RJ. Androgen Replacement after Curative Radical Prostatectomy for prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2004;172:920-922.
22. Han M, Partin A.W, Zchusak M, Piantados S, Epstein J.I and Walsh P.C. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical Prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*,169:517,2003.
23. Agarwal PK, Oefelein MG. Testosterone Replacement Therapy After primary treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005 (173):533-536.
24. Liverman CT, Blazer DG. Testosterone and Aging: Clinical Research Directory. Institute of Medicine of the National Academics Press: Washington D.C 2004.
25. J. M. Kokontis, N. Hay, and S. Liao. Progression of LN-CaP Prostate Tumor Cells during Androgen Deprivation: Hormone-Independent Growth, Repression of proliferation by Androgen, and Role for p27Kip1 in Androgen-Induced Cell Cycle Arrest Mol. Endocrinol., July 1, 1998; 12(7): 941 - 953.