

Testosteronsubstitutionsbehandling af hypogonadisme hos mænd med prostatacancer

Christian F.S. Jensen¹, Mikkel Fode^{1,2}, Peter Østergren¹ & Jens Sønksen¹

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital

2) Urologisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Ugeskr Læger
2017;179:V10160711

Hypogonadisme betegner en tilstand med globalt nedsat testikelfunktion, om end der i klinisk praksis menes manglende produktion af testosteron. Når hypogonadismen indtræder efter endt pubertet, er der tale om sent debuterende hypogonadisme (*late onset hypogonadism* (LOH)). For at lette læsningen anvendes begreberne hypogonadisme og LOH herefter synonymt, om end de definitorisk er forskellige. Ætiologien hertil er typisk ukendt og adskiller sig således væsentligt fra andre former for hypogonadisme, der f.eks. kan skyldes Klinefelters syndrom. For at opfylde diagnosen kræves der nedsat totaltestosteronniveau og forekomst af symptomer på hypogonadisme, som kan have stor indflydelse på de ramte mænds livskvalitet (**Tabel 1**) [1].

Hypogonadisme er hyppigt forekommende blandt ældre mænd, hvorfor det er en tilstand, som de fleste læger vil møde i deres kliniske hverdag, i såvel primær- som sekundærsektoren. I en stor europæisk opgørelse angives prævalensen til at være 0,1% blandt mænd i fyrrerne stigende til 5,1% blandt mænd i halvfjerdserne [1]. Andre har rapporteret om prævalenser på op mod 25% [2, 3]. Nyere forskning, herunder et randomiseret placebokontrolleret studium med 790 mænd over 66 år, har tydeliggjort gavnlige effekter af testosteronsubstitution (*testosterone replacement therapy* (TRT)), der blandt andet kan forbedre seksualfunktionen og humøret [4, 5]. Imidlertid er prostatacancer (PCa) den hyppigst forekommende kræftform blandt ældre mænd [6], og siden nobelpristageren Huggins i 1941 præsenterede androgenhypotesen, hvor han beskrev, hvorledes testosteron driver udviklingen af og forværrer PCa, har PCa været en kontraindikation for TRT [7].

På grund af øget viden om hypogonadisme, og som resultat af TRT's positive effekter på både seksuelle og psykologiske funktioner, er sammenhængen mellem TRT og PCa blevet underlagt fornyet videnskabeligt fokus. Dette har afstedkommet en række studier, der tilsammen har ændret nationale og internationale guidelines, således at TRT nu kan anvendes hos mænd, der tidligere er blevet kirurgisk behandlet for lokaliseret PCa og har lav risiko for recidiv (**Tabel 2**).

I denne artikel afdækkes sammenhængen mellem TRT og PCa med fokus på følgende kliniske scenarier: 1) Øger TRT risikoen for at udvikle PCa? 2) Øger TRT

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der er ingen evidens for sammenhæng mellem testosteronniveau/testosteronsubstitution og risiko for udvikling af prostatacancer.
- ▶ Det ser ikke ud til, at testosteronsubstitution øger risikoen for prostatacancerrecidiv hos mænd med tidligere behandlet prostatacancer, men tilgængelige studier er begrænsede af deres design.
- ▶ Der mangler viden om testosteronsubstitution under aktiv ubehandlet prostatacancer.
- ▶ Ældre mænd med hypogonadisme kan, efter afvejning af fordele og ulemper samt vurdering af prostata med rektaleksploration og måling af prostataspecifikt antigen-niveau, behandles med testosteronsubstitution. Dette kan ligeledes overvejes hos udvalgte mænd, der tidligere har haft prostatacancer, mens mænd med aktiv prostatacancer ikke bør behandles.

risikoen for recidiv af PCa hos mænd, der tidligere er blevet behandlet for PCa? 3) Kan mænd med PCa under aktiv overvågning behandles med TRT? Disse scenarier er essentielle at afdække for at give læger en bedre forudsætning for at behandle ældre mænd med hypogonadisme.

ER DER SAMMENHÆNG MELLE KROPPENS EGEN TESTOSTERONPRODUKTION OG UDVIKLING AF PROSTATAACANCER?

I en metaanalyse fra 2016 har man gennemgået 20 prospektive observationelle studier omhandlende endogen testosteronniveau og PCa [8]. Samlet inkluderede analysen 5.623 patienter med PCa og 14.604 kontrolpersoner med en gennemsnitlig opfølgingsperiode på ti år. Der blev fundet en relativ risiko på 0,99 (95% konfidens-interval (KI): 0,96-1,02) for udvikling af PCa, beregnet ved en stigning i testosteronniveauet på 5 nmol/l. Således var der ingen sammenhæng mellem høj endogenkoncentration af testosteron og PCa. Tværtimod findes der studier, der viser sammenhæng mellem lavt testosteronniveau og udvikling af aggressive tumorer med dårlig prognose [9, 10].

Således må det for nuværende antages, at der ikke findes en klinisk meningsfuld sammenhæng mellem højt testosteronniveau og PCa.

TESTOSTERONSUBSTITUTION OG RISIKO FOR UDVIKLING AF PROSTATACANCER

Et relevant klinisk scenario i debatten om TRT og PCa er mænd, der ikke har eller har haft PCa, men har betydelige hypogonadisme, hvor der således er indikation for TRT. Vil en sådan behandling øge deres risiko for udvikling af PCa?

I 2005 konkluderede man i en metaanalyse med 19 studier med i alt 651 TRT-behandlede mænd og 433 placebobehandlede mænd, at der efter en median-opfølgning på seks måneder var en øget risiko for *prostate events* (stigning i prostataspecifikt antigen (PSA)-niveau, prostatabiopsi, PCa, stigning i *international prostate symptom score* og akut urinretention) med en oddsratio på 1,78 (95% KI: 1,07-2,95), blandt TRT-behandlede mænd [11]. Imidlertid var denne øgede risiko ikke til stede for de enkelte *prostate events* hver for sig.

Således blev der ikke fundet øget risiko for udvikling af PCa efter TRT. Dette er i overensstemmelse med resultater fra den tidligere omtalte metaanalyse [8], hvor man ud over at undersøge endogent testosteron-niveau og PCa så på randomiserede placebokontrollede studier, hvor man analyserede sammenhængen mellem TRT og PCa. Ved en metaanalyse af 11 studier fandt man ingen øget risiko for udvikling af PCa efter TRT, og ved en metaanalyse af 26 studier fandt man ingen evidens for stigning i PSA-niveau efter TRT [8]. Denne manglende risiko for udvikling af PCa efter TRT genfindes i en række oversigtsartikler [2, 12-14]. Således er der til dato ingen studier, der viser øget risiko for udvikling af PCa efter TRT.

Faktisk har man i et nyt populationsbaseret kohortestudium med 10.311 mænd, der var blevet behandlet med TRT, og 28.029 kontrolpersoner fundet, at TRT mindskede risikoen for PCa med en *hazard*-ratio på 0,86 (95% KI: 0,75-0,99). Denne effekt blev øget ved

længere tids TRT, således at der blandt mænd, der var blevet behandlet med TRT i mere end 510 dage, var en *hazard*-ratio på 0,6 (95% KI: 0,45-0,8). Imidlertid var den samlede mediane opfølgningstid blandt disse mænd kun fem år [15]. Generelt er tilgængelige studier begrænset af relativt korte opfølgingsperioder, hvilket naturligvis mindsker muligheden for at finde nye tilfælde af PCa. Af samme årsag var konklusionen i en tidligere metaanalyse, at der ikke kunne drages endelige konklusioner om TRT og incidensen af PCa ud fra den tilgængelige litteratur [16].

TABEL 1

Totaltestosteronkoncentration, nmol/l	Sent debuterende hypogonadisme.
Nedsat: < 8	
Gråzone: 8-12	
<i>Symptomer</i>	
Hyppigste symptomer:	
Nedsat libido	
Eretil dysfunktion	
Reducerede natlige rejsninger	
Nedsat kropsbehåring	
Hedeture	
Tab af muskelmasse	
Øgning af fedtmasse	
Demineralisering af knogler	
Nedsat fertilitet	
Forsinket ejakulation	
Nedsat mængde af ejakulat	
Træthed	
Tab af energi	
Irritabilitet	
Depression	
Søvnforstyrrelser	
Nedsat kognitiv funktion	

TABEL 2

Guidelines om testosteronsubstitution og prostatacancer.

European Association of Urology

Frit oversat fra: Dohle et al. EAU guidelines on male hypogonadism.

<https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism>

Aktiv prostatacancer er en kontraindikation til testosteronsubstitution

LE^a: 3

GR^a: B

Testosteronsubstitution kan forsigtigt tilbydes hypogonadale mænd, tidligere kirurgisk behandlet for lokaliseret prostatacancer, forudsat at der:

Ikke er tegn på aktiv sygdom: detekterbart PSA, positivt fund ved rektaleksploration, tegn på metastaser til knogle eller organer

Er lav risiko for recidiv: Gleason-score < 8, pT1-2-tumorer, præoperativ PSA-koncentration < 10 ng/ml

Er foretaget min. 1 årsfollowup efter operationen

GR = *grade of recommendation*; LE = *level of evidence*; PSA = prostataspecifikt antigen.

a) Som defineret af Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence.

Dansk Endokrinologisk Selskab

Adapteret fra: Stochholm et al. National behandlingsvejledning om mandlig testosteronmangel (hypogonadisme). www.endocrinology.dk/PDF/Testosteronmangel.pdf

Aktiv prostatacancer er en kontraindikation til testosteronsubstitution

Behandling af patienter med behandlet prostatacancer bør foregå i samarbejde med urolog

TESTOSTERONSUBSTITUTION OG TIDLIGERE PROSTATACANCER

Da tidligere PCa længe har været en kontraindikation for TRT, er den nuværende erfaring og tilgængelige viden på området sparsom. Indtil nu er det generelle billede dog, at der ikke er en øget risiko for PCa-recidiv hos patienter, der er i TRT efter kurativt intenderet behandling af PCa [2, 12, 17]. Studierne, der ligger til grund for denne opfattelse, er dog små og med relativt korte opfølgingsperioder.

Blandt 221 mænd, der tidligere var behandlet med radikal prostatektomi (n = 179), brakyterapi (n = 31) eller stråleterapi (n = 11), var der blot ét tilfælde af PSA-recidiv og ingen tilfælde af klinisk recidiv efter et års TRT [18]. I et netop publiceret retrospektivt studium undersøgte man 82 mænd med hypogonadisme, hvoraf 74 var tidligere behandlet for PCa (50 med stråleterapi, 22 med radikal prostatektomi, en med kryoterapi og en med højintensiv fokuseret ultralyd), og otte var i *active surveillance* for PCa [19]. I den behandlede gruppe var der både mænd med lav og mænd med høj risiko for recidiv af deres cancer. Patienterne blev behandlet med TRT i minimum tre måneder, og efter en median opfølgning på 41 måneder fandt man en signifikant stigning i PSA-niveau, men ingen opgradering af Gleason-score. Imidlertid var stigningen i PSA-niveau ikke signifikant, hvis man så bort fra de otte mænd, der var i *active surveillance*. Blandt de mænd, der havde fået foretaget radikal prostatektomi eller strålebehandling, var der kun tre tilfælde af PSA-recidiv, alle i gruppen af strålebehandlede mænd. Kun én patient fik progression af sin PCa. Således var PSA-recidivraten blandt de strålebehandlede 6%, hvilket stemmer overens med resultaterne af et andet studium, hvor man ligeledes angav en recidivrate på 6% [20]. Det vides dog ikke, om PSA-recidiv under TRT var en del af den naturlige sygdomsprogression, eller om det skyldtes TRT.

Imidlertid kan TRT efter strålebehandling synes at være kontraindiktivt, idet der ved strålebehandling af

PCa med høj risiko for metastasering suppleres med kastrationsbehandling, som er påvist at øge overlevelsen [21]. Således er TRT efter strålebehandling PCa mere komplekst, og samlet må det siges, at man i den tilgængelige litteratur om sammenhængen mellem tidligere PCa og TRT primært fokuserer på patienter, der er behandlet med radikal prostatektomi. Risikoen for TRT-induceret PCa-recidiv blandt denne gruppe af mænd synes at være lille, om end endelige konklusioner ikke kan drages, før studier med en tilpas størrelse og lang nok opfølgingsperiode foreligger.

TESTOSTERONSUBSTITUTION OG AKTIV PROSTATACANCER

Mest kontroversielt er TRT-behandling af mænd, der har PCa og er under *active surveillance* eller *watchful waiting* (Tabel 3). Bekymringen for, at TRT kan være skadeligt ifm. aktiv PCa, skyldes, at testosteronmetabolitten, dihydrotestosteron, fungerer som vækstoffaktor for prostataceller. Dette har afstedkommet, at aktiv PCa i dag er en absolut kontraindikation for TRT, og der findes derfor meget få rapporterede tilfælde. Således er der i et studium fra 2011 beskrevet TRT-behandling af 13 mænd, der havde hypogonadisme og var under *active surveillance* for lokaliseret PCa. Mændene fik foretaget PSA-niveaumåling og rektaleksploration hver tredje måned og prostatabiopsi hvert år, og efter 30 måneders opfølgning fandt man ingen tumorprogression [22]. I et andet studium har man beskrevet syv patienter, der var i TRT-behandling og havde ubehandlet PCa. De blev fulgt hver tredje måned med PSA-niveaumåling og rektaleksploration [23]. Resultaterne var meget blandede med stigninger i PSA-niveau hos nogle mænd, mens andre havde uændrede værdier. Endvidere er det i studiet svært at udlede resultater vedrørende klinisk sygdomsprogression, idet én mand døde af anden årsag, og én valgte at få radikal prostatektomi, mens det ikke fremgår, hvad der skete med de resterende mænd. I andre studier med hhv. fem og 96 patienter har man rapporteret om lignende blandede fund [24, 25]. I et nyere retrospektivt studium fra 2016 med 28 TRT-behandlede mænd, der var under *active surveillance*, og 96 mænd, der var under *active surveillance* uden TRT, fandt man efter tre år ingen forskel i PCa-progressionsrater [26]. I det tidligere omtalte studium fra 2016 [19] var der blandt de otte patienter, der var under *active surveillance*, ingen, der fik klinisk eller patologisk progression af deres PCa, men to mænd fik seponeret deres TRT pga. hurtig stigning i PSA-niveau, der dog returnerede til præ-TRT-værdier efterfølgende.

Samlet set er studierne for små og evidensen således ikke tilstrækkelig til, at det for nuværende er muligt at komme med meningsfulde konklusioner på dette område.

TABEL 3

Definitioner

Term	Beskrivelse
<i>Active surveillance:</i> aktiv overvågning	Betegner aktiv overvågning af patienter med lokaliseret lavrisikoprostatacancer, som opfylder kravene til kurativ behandling Ved sygdomsprogression skiftes til aktiv behandling
<i>Watchful waiting:</i> observation	Betegner observation af patienter, der på baggrund af alder og/eller betydelig komorbiditet ikke vil have gavn af kurativ behandling Ved sygdomsprogression tilbydes hormonbehandling
Gleason-score	Histologisk gradering af prostatacancer med en samlet score på 6-10 Høj score angiver prostatavæv, der ser meget anderledes ud ift. normalt prostatavæv
Brakyterapi	Indvendig stråling af prostatavævet ved operativ indførelse af radioaktive kilder i prostata



Testosteronsubstitution til mænd, der tidligere er behandlet for prostatacancer, bør foregå i samarbejde med en urolog og kun efter grundig information om fordele og risici ved behandlingen.

ER DER SKET ET PARADIGMESKIFTE?

Sammenhængen mellem TRT og PCa er gennem de seneste 20 år blevet undersøgt med stigende interesse. Der er således udført en række studier, der dog er begrænsede af deres observationelle design, retrospektive karakter, lave patientantal og korte opfølgingsperioder.

Det bedste grundlag for vurdering af en sammenhæng mellem TRT og PCa findes ved udviklingen af PCa. Her ser det ud til, at TRT ikke udgør en væsentlig risiko. En forklaring herpå kan være, at koncentrationen af testosteron i prostataævvet ikke nødvendigvis stiger ved TRT trods normalisering af S-testosteronkoncentrationen [27]. I en anden model beskrives, hvorledes prostataævet androgenreceptorer mættes ved testosteronniveauer, der anses for at være lavere end normalt (5,2-6,9 nmol/l) [2, 28]. Denne model, der kaldes testosteronmætningsmodellen, bruges således til at forklare, at der ikke findes øget risiko for udvikling af PCa efter TRT. Det må dog understreges, at der omvendt ikke er tilstrækkelig evidens til at afkræfte en sådan risiko. Derfor skal mænd, der har LOH og behandles med TRT, informeres om den teoretiske risiko, og det synes at være rimeligt at tilbyde monitorering for udvikling af PCa, f.eks. med halvårlige PSA-niveaumålinger og rektaleksploration, som ligeledes bør foretages før påbegyndelse af TRT. Forud for måling af PSA-niveau bør patienten være grundigt informeret om, hvad resultatet af blodprøven kan indebære.

Studier, hvor man har undersøgt brugen af TRT hos mænd, der tidligere var behandlet for PCa, viser mere blandede resultater. Der tegner sig dog et billede af, at TRT ikke øger risikoen for PCa-recidiv, om end dokumentationen er meget sparsom og mest fokuseret på mænd, der har fået foretaget radikal prostatektomi. Derfor må TRT i dette scenario anses som en absolut specialisopgave, der er hjemmehørende i sekundærsektoren, hvor kandidater til TRT nøje kan udvælges under hensyntagen til gældende guidelines. Før påbe-

gyndelse af TRT bør indikation og risici nøje afvejes og diskuteres med patienten, og behandlingen kræver tæt overvågning.

Aktiv PCa må fortsat anses som en absolut kontraindikation for TRT. De tilgængelige studier er ganske enkelt for små til, at sikkerheden ved TRT-behandlingen kan dokumenteres.

Samlet kan det konkluderes, at der ingen evidens er for en sammenhæng mellem TRT og øget risiko for udvikling af PCa hos mænd, der har hypogonadisme uden PCa. Dette er i sig selv ikke tilstrækkeligt til, at der er tale om et paradigmeskifte, men det må siges, at androgenhypotesen er udfordret. Imidlertid mangler der vel-designede prospektive studier af tilpas størrelse og med lang nok opfølgning, før endelige konklusioner kan drages om TRT hos mænd, der tidligere har fået kurativt intenderet behandling af PCa, og hos mænd med p.t. ubehandlet PCa.

SUMMARY

Christian F.S. Jensen, Mikkel Fode, Peter Østergren & Jens Sønksen:

Testosterone replacement therapy for hypogonadism in men with prostate cancer

Ugeskr Læger 2017;179:V10160711

Hypogonadism and prostate cancer (PCa) often coincide with increasing age. Recent reviews have found no evidence to suggest an increased risk of developing PCa with testosterone replacement therapy (TRT). The same lack of PCa risk is found in studies looking at men receiving TRT after radical prostatectomy for PCa. Reports on TRT in men on active surveillance are very few. In summary, current evidence does not support an association between TRT and an increased risk of PCa. Nevertheless, sufficiently powered trials with longer follow-up are warranted before making final conclusions.

KORRESPONDANCE: Christian F.S. Jensen.

E-mail: fullejensen@gmail.com

ANTAGET: 6. januar 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 27. februar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Wu FC, Tajar A, Beynon JM et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *New Engl J Med* 2010;363:123-35.
2. Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urolog* 2016;69:894-903.
3. Gravina GL, Di Sante S, Limoncin E et al. Challenges to treat hypogonadism in prostate cancer patients: implications for endocrinologists, urologists and radiotherapists. *Transl Androl Urol* 2015;4:139-47.
4. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR et al. Effects of testosterone treatment in older men. *New Engl J Med* 2016;374:611-24.
5. Spitzer M, Huang G, Basaria S et al. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:414-24.
6. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015;51:1164-87.
7. Huggins C. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase on metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.

8. Boyle P, Koechlin A, Bota M et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate specific antigen (PSA): a meta-analysis. *BJU Int* 2016;118:731-41.
9. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:86-91.
10. 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;108:418-24.
11. Calof OM, Singh AB, Lee ML 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.
12. Dupree JM, Langille GM, Khera M et al. The safety of testosterone supplementation therapy in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2014;11:526-30.
13. Morgentaler A, Zitzmann M, Traish AM et al. Fundamental concepts regarding testosterone deficiency and treatment: international expert consensus resolutions. *Mayo Clin Proc* 2016;91:881-96.
14. Debruynne FM, Behre HM, Roehrborn CG et al. Testosterone treatment is not associated with increased risk of prostate cancer or worsening of lower urinary tract symptoms: prostate health outcomes in the Registry of Hypogonadism in Men. *BJU Int* 2017;119:216-24.
15. Wallis CJ, Lo K, Lee Y et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabet Endocrin* 2016;4:498-506.
16. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrin Metab* 2010;95:2560-75.
17. Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol* 2015;193:403-13.
18. Buvat J, Maggi M, Guay A et al. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 2013;10:245-84.
19. Ory J, Flannigan R, Lundeen C et al. Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016;196:1082-9.
20. Pastuszak AW, Khanna A, Badhiwala N et al. Testosterone therapy after radiation therapy for low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2015;194:1271-6.
21. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-73.
22. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R et al. Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011;185:1256-60.
23. Morales A. Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 2011;107:1369-73.
24. Ferreira U, Leitao VA, Denardi F et al. Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:39-41.
25. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S et al. Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 2010;105:1397-401.
26. Kacker R, Hult M, San Francisco IF et al. Can testosterone therapy be offered to men on active surveillance for prostate cancer? *Asian J Androl* 2016;18:16-20.
27. Marks LS, Mazer NA, Mostaghel E 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.
28. Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol* 2009;55:310-20.