

## Risques prostatiques de la testostérone : nouveau retour du balancier ?

### Risks of testosterone for prostate: new pendulum swing back?

J. Buvat

Reçu le 14 mars 2012 ; accepté le 18 avril 2012  
© SALF et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** Depuis les années 1940, la testostérone (T) est réputée dangereuse pour la prostate, bien que sans preuve solide. Les études longitudinales ne montrent pas de corrélation entre taux de T et incidence des cancers de la prostate (CaP), dont les formes graves sont au contraire associées à des taux faibles de cette hormone. Les essais cliniques randomisés contre placebo de traitement par la T n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence du CaP dans les groupes T. Ces données rassurantes ont conduit certains à prescrire des traitements de substitution androgénique à des hommes porteurs de néoplasies intra-épithéliales prostatiques, ou précédemment traités pour un CaP de bon pronostic, ou sous surveillance active pour un tel cancer non traité, sans qu'apparaisse un risque élevé de progression ou de récurrence du CaP sous ce traitement. Il ne fait pourtant aucun doute que la prostate normale et son cancer, au moins dans ses formes évoluées, sont faits de tissus androgénodépendants. Ces apparentes contradictions pourraient s'expliquer, outre par la possibilité d'une très faible diffusion de la T circulante dans le tissu prostatique, par l'hypothèse d'une saturation des récepteurs androgéniques prostatiques dès des niveaux très bas de T circulante, proches des taux de castration, expliquant qu'une augmentation de la T au-delà de ce niveau ne puisse pas stimuler le tissu prostatique. Quelques publications récentes d'évolution de CaP sous traitement androgénique, persistant parfois à l'arrêt de ce traitement, montrent qu'on ne peut pas généraliser les résultats très favorables des études précédentes. Des données objectives suggèrent aussi que le niveau de saturation du récepteur androgénique prostatique pourrait être en réalité proche de la limite inférieure des taux physiologiques de T. Il faut donc rester prudent avant d'élargir les indications du traitement par la T chez les hommes avec antécédent de CaP. Seules des études randomisées à grande échelle, en double

insu contre placebo, permettront de se faire une idée exacte des risques auxquels expose ce traitement.

**Mots clés** Testostérone · Androgénothérapie · Cancer de la prostate · Néoplasie intra-épithéliale prostatique · Revue de la littérature

**Abstract** Since the 1940's, testosterone (T) is deemed dangerous to the prostate, though without solid evidence. Longitudinal studies do not show association between T levels and prostate cancer (PCa) incidence. To the contrary, aggressive PCa cases are associated with low T levels. Randomized placebo controlled trials of T therapy do not show any increase in PCa incidence in the T groups. These reassuring data have led some doctors to prescribe T replacement therapy to men with prostatic intraepithelial neoplasia, or previously treated for a low grade PCa, or under active surveillance for such untreated cancer without showing a high risk of progression or recurrence of cancer with this treatment. There is however no doubt that normal prostate and PCa, at least in its advanced forms, are made with androgen-dependent tissues. These apparent contradictions might be explained, besides the possibility of a very low diffusion of circulating T in the prostate, by the hypothesis of a saturation of the prostate androgen receptors from very low levels of circulating T, close to castration levels, explaining that an increase in T beyond this level cannot stimulate the prostate tissue. Some recent reports of PCa progression under T therapy, sometimes persisting despite T withdrawal, show that the reassuring results of the previous studies cannot be generalized. Objective data also suggest that the saturation level of the prostate androgen receptor is actually close to the lower limit of the normal T range. We must remain cautious about expanding the indication of T therapy in men with a history of PCa. Only large-scale, randomized, double-blind placebo controlled trials, will provide reliable information on the prostatic risks of such a treatment.

J. Buvat (✉)  
3, rue Carolus, F-59000 Lille, France  
e-mail : jacques@buvat.org

Centre d'Études et de Traitement de l'Appareil Reproducteur  
et de la Psychosomatique (CETPARP)

**Keywords** Testosterone · Androgen therapy · Prostate cancer · Prostatic intraepithelial neoplasia · Literature review

## Introduction

Les relations entre testostérone (T) et cancer de la prostate (CaP) ont déjà fait couler beaucoup d'encre, et tout porte à penser que le débat est loin d'être clos.

### 1941 : La testostérone est dangereuse pour la prostate

Suite à la publication de Huggins et al. [1] – qui avaient étudié quelques hommes atteints de CaP métastasé, chez qui la castration ou l'administration d'estrogènes, qui inhibent la sécrétion de T, avait fait régresser le cancer, tandis que l'administration de T avait ensuite stimulé son évolution – le dogme a longtemps été que la testostérone était dangereuse pour la prostate, car elle pouvait stimuler l'évolution du CaP, sinon même faciliter sa formation. Ce alors que les études histopathologiques de prostates enlevées du fait d'hypertrophies apparemment bénignes ont montré qu'elles contiennent souvent des îlots de cellules cancéreuses, jusque dans 30 % des cas après l'âge de 60 ans [2] et 70 % après celui de 80 ans, même s'il n'est pas prouvé que ces cancers infracliniques aient tous un potentiel évolutif. On a donc émis très tôt des réserves quant à l'utilisation thérapeutique de la testostérone chez l'homme de plus de 40 ans, et tout antécédent de CaP, comme toute anomalie prostatique suspecte, ont été considérés comme une contre-indication absolue à ce traitement.

### 2000 : La fin d'un mythe et la testostérone pour tous ?

Depuis une dizaine d'années, sous l'impulsion d'Abraham Morgentaler, charismatique urologue américain, un nombre croissant d'urologues a commencé à contester ce dogme, jusqu'à, pour certains, nier presque tout risque prostatique du traitement par la testostérone [3]. Il faut dire que l'examen attentif de la littérature ne trouve aucune preuve d'un impact des taux circulants de T sur la survenue ultérieure d'un CaP. Particulièrement, une méta-analyse de 18 études prospectives n'a montré aucune corrélation entre taux sériques de T totale ou libre, de SHBG, ni des autres androgènes et estrogènes circulants, et incidence à moyen ou long terme du CaP, non plus qu'une mortalité liée à ce cancer [4]. Il s'est aussi avéré que la testostérone plasmatique est souvent basse, et non pas élevée, chez les hommes chez qui on découvre un CaP, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'une tumeur agressive, et/ou de mauvais pronostic dont ce taux abaissé peut être le marqueur [3-7]. Garcia-Cruz et al. [8] ont également rapporté qu'un taux faible de T prédisait le risque de transformation cancéreuse lors de biopsies prostatiques itératives

chez les hommes surveillés pour néoplasie intra-épithéliale prostatique (PIN) de haut grade, une anomalie histologique généralement considérée comme précancéreuse. De plus, jusqu'à présent, les essais cliniques randomisés, en double insu contre placebo, de traitement par la T chez des hommes présentant un déficit en testostérone (DT), n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des CaP dans les groupes testostérone [9,10]. Cependant, leurs auteurs eux-mêmes, et particulièrement Fernandez-Balsells et al. [10] ont insisté sur la qualité d'ensemble, seulement faible à moyenne, de ces essais cliniques et de leurs méta-analyses, du fait de la faible durée de la majorité des essais cliniques (trois ans au maximum), et du taux relativement élevé de perdus de vue.

Ces données rassurantes ont conduit certains urologues à s'enhardir jusqu'à prescrire un traitement substitutif par la testostérone chez des hommes qui avaient été traités pour CaP peu évolué, étaient considérés comme guéris et présentaient un DT symptomatique. Une revue personnelle récente de la littérature trouvait cinq études rapportant le suivi de tels hommes, traités précédemment par prostatectomie radicale, brachythérapie ou radiothérapie [9]. En y ajoutant une sixième série, plus récente et non encore publiée in extenso [11], on arrive à 221 cas rapportés, suivis plus de 5000 mois après le début du traitement par la T (3,3 mois à 9 ans, en moyenne 22,67 mois), parmi lesquels un seul semble avoir présenté une récurrence, purement biologique (augmentation du taux du PSA), et aucun une récurrence clinique. Rhoden et al. [12] ont également rapporté les effets du traitement par la testostérone administrée pendant en moyenne 12 mois à une petite série d'hommes porteurs de PIN, et souffrant d'un DT symptomatique. Des biopsies prostatiques réalisées sous traitement montrèrent qu'aucun des hommes porteurs de cette anomalie précancéreuse n'avait évolué jusqu'au stade de cancer invasif. Enfin, plus récemment, Morgentaler et al. [13] ont également rapporté une petite série de 13 hommes chez qui un CaP avait été identifié par biopsie, qui n'avaient pas été traités pour ce cancer, bénéficiaient d'une surveillance active, avec répétition des biopsies, et avaient reçu de la testostérone pour un DT symptomatique : après un recul moyen de deux ans et demi, les contrôles histologiques n'avaient pas décelé d'aggravation significative de ces cancers. Ces données ne suggèrent donc pas un risque élevé de progression ou de récurrence du CaP sous traitement par la T.

### La prostate est pourtant bien androgéno-dépendante !

Il ne fait aucun doute que la prostate est un organe dépendant de la testostérone. En cas de CaP évolué, la suppression de cette hormone par castration chirurgicale ou chimique entraîne, au moins quelques années, une régression du cancer. L'évolution de ce dernier reprend le plus souvent si l'on

interrompt le traitement LHRH agoniste ou antagoniste qui inhibait la sécrétion de T. De plus, deux grands essais cliniques multicentriques, en double insu contre placebo, ont rapporté que l'administration continue d'un inhibiteur de la 5 alpha réductase (le Finastéride pour la première [14], le Dutastéride pour la seconde [15]) est suivie d'une diminution significative de l'incidence du CaP. Or l'action de ces traitements passe par la suppression des effets de la T sur la prostate, qui dépendent de la transformation de cette hormone en dihydrotestostérone, sous l'effet d'une 5 alpha réductase présente dans cet organe. En notant toutefois qu'une hypothèse alternative a été proposée pour expliquer cette apparente diminution d'incidence du CaP, selon laquelle ces inhibiteurs de la 5 alpha réductase, en réduisant le volume de la prostate, n'auraient fait que retarder le diagnostic du CaP.

### Comment expliquer ces contradictions ?

Ces apparentes contradictions pourraient, selon Morgentaler et al., s'expliquer par l'hypothèse du niveau de saturation des récepteurs androgéniques de la prostate [3] : la croissance du tissu prostatique normal ou cancéreux ne serait proportionnelle au taux circulant de la T que jusqu'à un certain niveau, à partir duquel ces récepteurs androgéniques seraient saturés. Au-dessus de ce niveau, une augmentation de la T n'exercerait plus d'effet sur le tissu prostatique, quel que soit son degré, car elle ne se traduirait plus par un surcroît d'activation du récepteur. Dans leur publication princeps, Morgentaler et al. évaluaient ce seuil de saturation des récepteurs androgéniques à 2 ou 3 nmol/l, soit de 0,57 à 0,86 ng/ml. Ce seuil serait donc atteint dès un taux circulant très faible de T, proche du niveau de castration. En tel cas, seuls les hommes qui auraient un CaP méconnu, et par ailleurs un DT si sévère que leur T totale serait inférieure à ce niveau infime, courraient un risque en cas de traitement par la testostérone : avant traitement, leur cancer n'évoluerait que peu ou pas, du fait d'une T très basse. Une augmentation, même modérée, de ce taux en accélérerait par contre l'évolution.

Un second mécanisme pourrait aussi être en jeu, sous la forme d'une très faible diffusion de la T circulante dans le tissu prostatique, selon une étude en double insu contre placebo de Marks et al. [16]. Ces auteurs ont injecté pendant six mois un ester de testostérone à des hommes âgés qui présentaient un DT et qu'ils avaient soumis avant traitement à une biopsie prostatique. La T circulante moyenne augmenta de 2,8 à 6,3 ng/ml dans le groupe testostérone. Une biopsie de contrôle fut réalisée après six mois de traitement et ne montra aucune modification du tissu prostatique en termes d'histologie, de marqueurs biologiques, ni d'expression génique liée à la T dans l'un ou l'autre groupe. Plus étonnant encore,

les taux de T et de dihydrotestostérone mesurés dans le tissu prostatique n'augmentèrent pas dans le groupe T.

### Le retour du balancier ?

Une publication récente d'Alvaro Morales [17] constitue dans ce contexte un véritable pavé dans la mare. Cet urologue canadien particulièrement reconnu dans le domaine de l'andrologie fut l'un des tous premiers à valider (dès la seconde Consultation Internationale de Médecine Sexuelle [ICSM], Paris 2003), sous certaines conditions, le traitement par la T en cas de DT symptomatique chez certains hommes considérés comme guéris du CaP dont ils avaient été traités [18]. Dans son article récent, cet auteur rapporte une étude observationnelle de sept patients (54 à 84 ans, âge moyen 68 ans) avec diagnostic histologique de CaP, dans la plupart des cas de bas grade (score de Gleason de 3+3 dans six cas, 4+4 dans un seul cas, stade T1c dans six cas, T2c dans un cas, pas de métastases), et profil clinique et biologique de DT. La T totale se situait dans tous les cas au-dessous de 10 nmol/l (2,88 ng/ml, généralement seulement modérément abaissée puisque entre 8,3 et 9,8 nmol/l dans tous les cas). Ces sujets ont été traités par la T (injections d'énanthate dans cinq cas, gel et undécanoate de T par voie orale dans les deux derniers), et suivis par dosages de PSA et toucher rectal tous les trois mois pendant la première année, puis tous les six mois. Les taux de PSA, qui se situaient initialement entre 1,7 et 13,4 ng/ml, augmentèrent dans quatre cas de façon significative sous T, parfois immédiatement, d'autres fois plus tardivement. Il fut nécessaire d'interrompre le traitement dans trois cas, ce qui fut suivi d'une diminution de ce marqueur. Le protocole prévoyait d'interrompre le traitement en cas d'augmentation du PSA de plus d'1 ng/ml en trois mois, ou de doublement du taux dans les douze mois suivant le début du traitement. La substitution androgénique fut donc rapidement interrompue. Ceci peut expliquer l'absence d'évolution clinique patente du cancer dans cette série de cas. Ces données démontrent cependant qu'on ne peut pas généraliser l'absence de toute évolution du CaP sous traitement par la T dans de petites séries comme celles de Morgentaler et al.

### Le niveau de saturation du récepteur androgénique est probablement plus élevé qu'initialement estimé

Deux études récentes du groupe de Maggi ont dans une certaine mesure confirmé l'hypothèse du niveau de saturation des récepteurs androgéniques, en montrant que les taux plasmatiques du PSA n'étaient corrélés aux taux circulants de T que jusqu'à un certain seuil, au-delà duquel ce

marqueur prostatique n'augmentait plus [19,20]. Cependant, le seuil à partir duquel les récepteurs à la T seraient saturés s'est avéré dans ces études beaucoup plus élevé que celui proposé par Morgentaler et al., puisqu'il pouvait atteindre jusqu'à 8-10 nmol/l (2,31-2,88 ng/ml) dans une population de près de 2300 hommes consultant pour dysfonction érectile [19], et 10,4 nmol/ml (3 ng/ml) dans une autre population d'hommes cette fois porteurs d'un CaP [20]. Par conséquent, le seuil de saturation pourrait en fait être proche de la limite inférieure de la normale de la T circulante chez l'homme adulte. Dans ces conditions, tout homme qui présenterait un cancer de la prostate et un taux de T totale inférieur à 10-10,4 nmol/l courrait théoriquement le risque de voir le traitement substitutif de son DT stimuler son cancer.

D'autres études viennent contredire l'hypothèse d'un niveau de saturation très bas : dans une série d'hommes avec taux du PSA à la limite supérieure de la normale, 2,5 à 4 ng/ml, et taux moyen de T de 3,6 ng/ml, Svatek et al. [21] ont trouvé que le degré d'augmentation du PSA suite à une injection de T était hautement prédictif d'un diagnostic de cancer à la biopsie prostatique, suggérant qu'une augmentation de la T circulante pouvait stimuler l'évolution d'un CaP même chez les hommes avec taux basal normal ou peu abaissé de cette hormone. Mais l'argument le plus flagrant est probablement le phénomène de « flare-up » carcinologique qui survient parfois lors de l'initiation des traitements à visée de privation androgénique par LHRH-agoniste. Dans un premier temps ces médicaments stimulent fortement l'hypophyse gonadotrope, et de ce fait la sécrétion de T qu'elle contrôle, puis ils entraînent 10 à 20 jours plus tard une désensibilisation des récepteurs hypophysaires à la LHRH, à l'origine de l'hypogonadisme majeur, recherché pour ralentir l'évolution du cancer. Des cas de poussée évolutive sérieuse et parfois mortelle de CaP évolués ont été documentés lors de la première phase d'hypersécrétion de la T [22].

Deux publications ont par ailleurs rapporté les effets du traitement par la T chez des hommes avec CaP cette fois évolué : dans la première, cinq hommes castrés chirurgicalement, âgés en moyenne de 74 ans, qui avaient un cancer évolué et des symptômes intenses de DT, ont reçu une administration intermittente de testostérone. Un des cinq hommes présenta une augmentation significative du PSA, qui fut contrôlée par l'arrêt de la T [23]. Dans la seconde étude, des doses supra-physiologiques de T, aboutissant à un taux circulant moyen de 13,9 ng/ml, ont été administrées à 96 hommes d'âge moyen 61 ans, dont le CaP avait été traité précédemment par privation androgénique. En dépit d'un traitement simultané par les inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, près de 60 % des patients ont présenté une augmentation du PSA qui a conduit à interrompre le traitement. Sept d'entre eux présentèrent des signes de progression radiologique du cancer, et dans 14 % des cas évaluables, le PSA continua d'augmenter en dépit de l'arrêt

d'administration de T, montrant que les poussées évolutives de CaP induites par l'augmentation des taux de T n'étaient pas toutes récupérables par l'interruption de l'apport de cette hormone [24].

## Conclusions

À ce jour, aucune corrélation n'a été établie entre augmentation des taux de T et survenue d'un CaP, et il n'existe aucune preuve que le traitement par la T puisse causer le CaP, ou sa progression d'un stade subclinique à un stade clinique, chez les hommes qui ont des taux de T normaux, ou à la limite inférieure de la normale. Les risques prostatiques du traitement par la T ont certainement été exagérés, mais il n'est pas non plus possible d'affirmer aujourd'hui qu'il n'en comporte aucun. Particulièrement, s'il existe sans doute une population d'hommes qui ont un CaP, et chez qui l'administration de testostérone visant à compenser un DT ne s'avère pas nocive, d'autres peuvent répondre par une poussée évolutive, et on ne dispose pas de critères permettant d'identifier les cas qui ne seront pas aggravés par la normalisation de leur taux de T. Il faut donc rester extrêmement prudent quant à l'élargissement des indications du traitement par la T chez des hommes qui ont des antécédents de CaP. Seules des études randomisées, en double insu contre placebo, dont les critères principaux d'évaluation seront centrés sur la tolérance prostatique (ainsi que cardiovasculaire, puisqu'il existe à ce niveau un autre point de controverse), permettront de se faire une idée précise des risques auxquels expose le traitement par la T chez les hommes précédemment traités pour CaP, ou plus simplement chez ceux qui se situent dans la tranche d'âge au cours de laquelle le risque de CaP augmente (> 40 ans), et plus particulièrement dans celle où la fréquence élevée des CaP infracliniques a été établie (> 60 ans). Il ne faut pas s'étonner qu'un tel essai n'ait pas encore été mené à bien, car on a pu calculer qu'il faudrait suivre pendant cinq ans 6000 hommes, qui recevraient de façon randomisée soit de la T, soit un placebo, pour démontrer une augmentation de 30 % de l'incidence du CaP au stade clinique [25]. La création d'un registre international consacré aux hommes avec antécédent de CaP qui sont traités par la T, proposée par Morales [17] serait également importante.

**Conflit d'intérêt :** Jacques Buvat est conseiller pour le laboratoire Lilly et chercheur pour les laboratoires Bayer, Janssen et Lilly.

## Références

1. Huggins C, Hodges CV (1941) Studies on prostatic cancer. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on

- serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1:293
2. Morgentaler A, Bruning CO 3rd, DeWolf WC (1996) Occult prostate cancer in men with low testosterone levels. *JAMA* 276:1904–6
  3. Morgentaler A, Traish AM (2009) Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependant growth. *Eur Urol* 55:310–20
  4. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ (2008) Endogenous hormones prostate cancer collaborative group, Endogenous sex hormones and prostate cancer: A collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 100:170–83
  5. Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, et al (2011) Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer. *World J Urol* [Epub ahead of print]
  6. García-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, et al (2011) Low testosterone bioavailability is related to prostate cancer diagnose in patients submitted to prostate biopsy. *World J Urol* [Epub ahead of print]
  7. Kim HJ, Kim BH, Park CH, Kim CI (2012) Usefulness of pre-operative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence. *Korean J Urol* 53:9–13
  8. García-Cruz E, Piqueras M, Ribal MJ, et al (2012) Low testosterone level predicts prostate cancer in re-biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *BJU Int* [Epub ahead of print]
  9. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al (2010) Report of committee 14, Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions in Sexual Medicine, Sexual Dysfunction in men and women. In: F. Montorsi, R. Basson, G. Adaikan, E. Becher, A. Clayton, F. Giuliano, S. Khoury, I. Sharlip. July 2009. Eds, proceedings of third international consultation on Sexual Medicine, Paris, Health Publication Ldt 2010, pp 684–751. Condensed version in: Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al (2010) Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions. *J Sex Med* 7:1627–56
  10. Fernandez-Balsells MM, Murad MH, Lane M, et al (2010) Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2560–75
  11. Isbam H, Fisch M, Huland H, et al (2010) Testosterone treatment after radical prostatectomy for pathologically organ-confined prostate cancer; results from a multi-institutional study. Poster presentation at 2010 Annual Meeting of American Urological Association, San Francisco, California, 29 May–3 June 2010. *J Urol* abstract 1496
  12. Rhoden EL, Morgentaler A (2003) 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* 170:2348–51
  13. Morgentaler A, Lipshultz LI, Bennett R, et al (2011) Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 185:1256–60
  14. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al (2003) The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 349:215–24
  15. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al (2010) REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 362:1192–202
  16. Marks LS, Mazer NA, Mosteghel E, et al (2006) Effects of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 296:2351–61
  17. Morales A (2011) Effect of testosterone administration to men with prostate cancer is unpredictable: a word of caution and suggestions for a registry. *BJU Int* 107:1369–73
  18. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al (2004) Endocrine Aspects of Men Sexual Dysfunction. In: Sexual Medicine, Sexual Dysfunctions in Men and Women, 2nd International Consultation on Sexual Dysfunctions, Paris. TF Lue, R Basson, R Rosen, F Guliano, S Khoury, F Montorsi eds. Paris: Health Publications pp. 347–82
  19. Corona G, Boddi V, Lotti F et al (2010) The relationship of testosterone to prostatic-specific androgen in men with sexual dysfunction. *J Sex Med* 7:284–92
  20. Gacci M, Corona G, Apolone G, et al (2010) Influence of serum testosterone on urinary continence and sexual activity in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 13:168–72
  21. Svatek RS, Shulman MJ, Benaim EA, et al (2008) Change in prostate specific antigen following androgen stimulation is an independent predictor of prostate cancer diagnosis. *J Urol* 179:2192–5
  22. Thompson IM (2001) Flare associated with LHRH-Agonist therapy. *Rev Urol* 3:S10–4
  23. Ferreira U, Leitao VA, Denardi F, et al (2006) Intermittent androgen replacement for intense hypogonadism symptoms in castrated patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 9:39–41
  24. Leibowitz RL, Dorff TB, Tucker S, et al (2010) Testosterone replacement in prostate cancer survivors with hypogonadal symptoms. *BJU Int* 105:1397–401
  25. Cunningham GR, Toma SM (2011) Why is androgen replacement in males controversial? *J Clin Endocrinol Metab* 96:38–52