



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Influence de la testostérone plasmatique au cours de l'histoire naturelle du cancer de la prostate : analyse de la littérature

Influence of plasmatic testosterone during natural history of prostate cancer:
A review

**J. Lasselin, S.J. Drouin, C.M. Champy, P. Léon,
J. Casenave, O. Cussenot, M.-O. Bitker, M. Rouprêt***

Service d'urologie, l'hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance publique—Hôpitaux de Paris, groupe de recherche GRC 5 oncotype, institut universitaire de cancérologie de l'UPMC, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie, université Paris VI, bâtiment Gaston-Cordier, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Reçu le 8 décembre 2012 ; accepté le 13 janvier 2013

MOTS CLÉS

Cancer de la prostate ;
Androgène ;
Testostérone ;
Pronostic ;
Survie ;
Récidive

Résumé

Introduction. — Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme, et il a la particularité d'être hormonodépendant. L'objectif de ce travail était de proposer une mise au point l'intérêt du dosage de la testostérone au cours de la prise en charge du CaP.

Patients et méthodes. — Une revue systématique de la littérature internationale à partir de la base de recherche PubMed a été effectuée en utilisant les mots clés suivants : CaP ; testostérone ; risque ; agressivité ; hormonothérapie ; surveillance active ; pronostic ; androgène ; risque cardiovasculaire ; récurrence biologique.

Résultats. — La testostéronémie suit une horloge biologique (rythme circadien) avec un taux sérique maximal en fin de nuit et le matin. On peut doser la testostéronémie totale, libre et biodisponible. La testostéronémie biodisponible est plus représentative de l'imprégnation androgénique des tissus, mais nécessite de faire appel à un laboratoire spécialisé. Le dosage de la testostérone est potentiellement utile en pratique dans plusieurs phases de la prise en charge du CaP : lorsque l'on envisage de proposer un programme de surveillance active (PSA) : en cas de CaP localisé, les données actuelles de la littérature tendent à prouver que les hypogonadiques ne sont pas de bons candidats pour la surveillance active puisqu'ils ont une maladie plus agressive au moment du diagnostic ; lorsqu'un traitement curateur est envisagé, une chirurgie d'exérèse extensive doit être envisagée puisque ces patients sont plus à risque de maladie localement avancée ou de récurrence ultérieure ; en cas de CaP avancé, un taux de

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : morgan.roupret@psl.aphp.fr (M. Rouprêt).

testostéronémie inférieure ou égale à 0,2 ng/mL traduit une castration efficace pour un patient sous traitement hormonal. Une dissociation entre le taux de PSA et le taux de testostérone peut évoquer une phase d'hormonorésistance.

Conclusion. — Le dosage de la testostérone peut apporter des éléments importants sur le profil d'agressivité du CaP, sur son potentiel d'évolutivité tout au long de l'histoire naturelle de la maladie.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prostate cancer;
Testosterone;
Androgen;
Prognosis;
Survival;
Recurrence

Summary

Introduction. — Prostate cancer (PCa) is the most common disease in male patients and it has the particularity to be androgen dependent. The aim of the current study was to provide an overview about the interest of testosterone dosage during the management of PCa regardless of the stage of the disease.

Patients et methods. — A systematic review of the literature was done from the PubMed database by searching the following key words alone or in combination: prostate cancer; testosterone; risk; aggressiveness; hormone therapy; active surveillance; prognosis; androgen; cardiovascular risk; biochemical recurrence.

Results. — The level of plasmatic testosterone depends on the moment of the day with a peak between the end of the night and in the morning. We can test either the whole testosterone level, the free testosterone level or the bioavailable testosterone. The bioavailable testosterone is more representative of the presence of androgen in tissues but a specialized laboratory is mandatory. The testosterone plasmatic rate is potentially useful during several steps of the PCa management: in localized prostate cancer cases, men with low testosterone levels are more likely to have an aggressive disease and are therefore not good candidates for active surveillance. An extensive radical prostatectomy should be considered in case of young men since these patients are more likely to recur subsequently; in advanced prostate cancer cases, a testosterone level has to be less or equal to 0.2 ng/mL to guarantee an appropriate castration when a patient is undergoing an androgen deprivation treatment. A dissociation between the trend of PSA and testosterone levels can be the starting point of the castration-resistant period of the disease.

Conclusion. — The testosterone level can bring useful information regarding the profile of PCa and its ability to evolve during the whole natural history of the disease.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le cancer de la prostate (CaP) est le cancer le plus fréquent chez l'homme et la deuxième cause de décès par cancer dans le monde occidental [1]. En 1941, les travaux d'Huggins ont montré que le CaP était initialement androgéno-dépendant. La testostérone est une hormone stéroïdienne du groupe des androgènes ayant un rôle majeur dans le développement et la croissance de la glande prostatique [2]. La testostérone, facteur de croissance tumoral reconnu et incontestable [3], est pourtant peu mise en avant dans les dernières recommandations des sociétés savantes [4–6]. Pourtant, des études récentes ont souligné le rôle potentiel de la testostérone dans le développement, l'agressivité ou l'évolution du CaP. L'objectif de ce travail était de proposer une mise au point l'intérêt du dosage de la testostérone tout au long de la prise en charge du CaP et ce, quel que soit le stade de la maladie.

Patients et méthodes

Les données concernant les liens entre le CaP et la testostérone ont été explorées à partir de la base de donnée Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) en utilisant les

mots clés suivants individuellement ou en combinaison : CaP ; testostérone ; risque ; agressivité ; hormonothérapie ; surveillance active ; pronostic ; androgène ; risque cardiovasculaire ; récurrence biologique. Les articles obtenus ont ensuite été sélectionnés selon leur méthodologie, leur date de publication et leur pertinence par rapport au sujet étudié. Notre but n'était pas de recenser tous les articles en question mais de proposer une vision globale des données existantes sur le rôle de la testostérone et sur ses implications dans la prise en charge du CaP.

Androgènes, testostérone et glande prostatique : physiologie

La testostérone est le principal androgène chez l'homme, produite à 95 % dans les testicules (cellules de Leydig) et à 5 % par les glandes surrénales (la zone réticulée de la cortico-surrénale). La testostérone contribue au développement des organes génitaux, de la prostate et des caractères sexuels secondaires et a un rôle important dans de nombreux systèmes métaboliques physiologiques. Il s'agit de la principale hormone sexuelle mâle et le stéroïde anabolisant « original » [7].

La quantité d'androgènes du sérum utilisable par les tissus est principalement régulée par l'axe hypothalamo-antéhypophysaire par l'intermédiaire de l'action de la LH sur les cellules de Leydig. La régulation de la sécrétion de LH fait intervenir une boucle de contrôle complexe équilibrant les actions stimulantes des sécrétions hypothalamiques et l'action frénatrice des stéroïdes sexuels. La *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) ou la *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH ou gonadoreline) est sécrétée par l'hypothalamus et stimule les cellules gonadotropes hypophysaires par l'intermédiaire d'un récepteur (GnRH-R) pour sécréter de la LH et, à un moindre degré, de la FSH. La baisse de la testostérone après castration ou lors de l'insuffisance leydigienne primitive stimule la sécrétion de GnRH, principalement en augmentant la fréquence des pulses. À l'inverse, une stimulation continue par la LHRH ou un analogue (comme ceux utilisés pour le traitement palliatif du CaP) entraîne une « désensibilisation » des récepteurs avec une suppression des ARNm de la LH-b et de la FSH-b. C'est cette caractéristique de rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-antéhypophysaire qui est la base du traitement par les agonistes de la LHRH [7].

Il est également utile de souligner que plusieurs facteurs influencent la production de testostérone et, de facto, la production de PSA en aval : le vieillissement physiologique [8], le poids (indice de masse corporelle) [9], la présence concomitante d'une hypertrophie bénigne de la prostate et les polymorphismes génétiques [10, 11] (variabilité constitutionnelle entre les individus à métaboliser la testostérone, notamment en cas d'utilisation d'inhibiteur de la 5-alpha-réductase qui bloque la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone [12]). Ces facteurs traduisent combien le dosage du PSA est biaisé en routine et mériterait d'être corrigé au regard de tout ces paramètres pour un individu donné.

S'agissant du cycle apoptotique de la cellule cancéreuse prostatique, il est notamment sous l'influence de gènes de fusion androgénorégulés, particulièrement *TMPRSS2*, capables d'activer les pro-oncogènes responsables de la croissance cellulaire [13].

Mesure de l'activité androgénique

À l'âge adulte, la sécrétion globale de testostérone varie de 5 à 7,5 mg/24 heures chez l'homme normal. Dans le plasma, la testostérone circule sous trois formes [7] :

- 2 % sous forme libre, seule forme utilisable directement par les tissus ;
- 45–75 % liés à la protéine de transport des stéroïdes sexuels appelée *testosterone-binding globulin* (TeBG) ou *sex hormone-binding globulin* (SHBG) ;
- 30 à 55 % sous forme liée à l'albumine.

La testostérone liée à la SHBG, à l'inverse de la fraction liée à l'albumine, se dissocie difficilement et n'est pas disponible pour l'utilisation tissulaire. La testostérone biodisponible correspond à la somme de la testostérone libre et de la testostérone liée à l'albumine, soit 40 à 50 % de la testostérone totale. Les protéines de liaison servent de réserve de stéroïdes qui, autrement, seraient rapidement métabolisés par le foie [7].

La testostéronémie varie d'un individu à un autre et surtout au sein du même individu. Sa sécrétion suit une horloge biologique (rythme circadien) avec un taux sérique maximal en fin de nuit et le matin. Aussi, le taux sérique dépend des différentes protéines carrières (TeBP, SHBG et albumine). Ainsi, on peut doser la testostéronémie totale, libre et biodisponible [14]. La testostéronémie biodisponible est plus représentative de l'imprégnation androgénique des tissus, mais nécessite de faire appel à un laboratoire spécialisé [7, 14]. La détermination de la testostéronémie totale est un dosage facile à obtenir. La détermination de la testostéronémie biodisponible nécessite, en revanche, de réaliser une précipitation de la SHBG, ainsi qu'une extraction et un dosage radio-immunologique. La détermination de la testostéronémie libre requiert d'effectuer un dosage par la méthode de dialyse à l'équilibre. Il existe un nombre limité de laboratoires spécialisés ayant la capacité de réaliser ces dosages en France.

Le déficit androgénique lié à l'âge (DALA) concerne 30 % des hommes au-delà de 70 ans [15]. Contrairement à la diminution brutale et importante de la production d'estradiol au cours de la ménopause, la sécrétion d'androgènes chez l'homme diminue progressivement de 1,6 % chaque année [15]. Parallèlement, une augmentation du taux plasmatique de la SHBG de 1,3 % tous les ans aggrave le déficit en testostérone libre et biodisponible, conduisant ainsi à l'apparition de symptômes aspécifiques communément appelé andropause. Le DALA n'est pas systématiquement associé à une symptomatologie impliquant un risque pour la santé. Une diminution du taux de testostérone peut cependant favoriser l'apparition d'un diabète, d'une ostéoporose, d'une sarcopénie et de dysfonctions sexuelles. Toute la difficulté reste donc d'identifier les patients avec un déficit androgénique symptomatique pouvant bénéficier d'une substitution hormonale et n'ayant pas de CaP sous-jacent. Outre le dosage de la testostérone, le score ADAM, validé et facile à déterminer, est relativement bien corrélé à l'activité androgénique du patient [16].

Testostérone, diagnostic et agressivité du CaP

Les données de la littérature entre le risque du CaP et la testostéronémie restent controversées. Certaines études ont rapporté une augmentation significative du risque du CaP chez les hommes avec des testostéronémies les plus élevées [17, 18] et d'autres, l'inverse [19]. On retiendra que le taux d'androgènes était globalement associé à un risque plus élevé de CaP mais qu'une testostéronémie plus basse était associée à un CaP plus agressif [20]. Une méta-analyse datant de 2000 et ayant ajusté les taux d'androgènes à l'âge des patients et à l'indice de masse corporelle a rapporté un risque au moins deux fois supérieur de développer un CaP pour les patients dont la testostéronémie était dans le quartile supérieur [21]. En 2008, une autre méta-analyse (3886 CaP et 6438 témoins) n'a retrouvé aucune corrélation entre les concentrations plasmatiques d'androgènes et le risque de CaP [22]. La difficulté à démontrer une relation claire entre les concentrations hormonales et le risque de CaP était lié au fait que la puissance statistique était limitée dans la plupart des études rétrospectives et qu'il

ne s'agissait donc pas de méta-analyse d'essais randomisés [23]. Par ailleurs, les études comparatives sont difficiles à mener car les techniques, du dosage de la testostérone sont variables d'une équipe à l'autre.

En revanche, en cas de CaP réellement avéré chez un homme, on dispose de données plus matures. En effet, une testostéronémie basse au moment du diagnostic de CaP est associée à une maladie plus agressive (score de Gleason et stade anatomopathologique) sur les biopsies de prostate comme sur la pièce opératoire de prostatectomie totale [24]. Chez les patients qui avaient une testostéronémie inférieure à 3 ng/mL avant prostatectomie totale, les scores de Gleason étaient plus élevés et davantage de grade 4 avait été retrouvé [25,26]. Quant au stade anatomopathologique, plusieurs études ont rapporté que l'hypogonadisme était plus fréquent chez des patients avec un stade tumoral plus avancé (pT3, pT4) comparé aux patients avec un CaP confiné à la glande [27]. Par ailleurs, il a été rapporté qu'une testostéronémie basse était un facteur de risque indépendant de stade pT3 et pT4 [28,29].

Enfin, difficile de dire avec certitude si la testostéronémie initiale a une influence directe sur la récurrence biologique ultérieure de la maladie. Pourtant, la valeur de la testostéronémie préopératoire était bien un facteur pronostique indépendant de la survie sans progression biologique dans une étude portant sur 272 patients prostatectomisés [30].

Testostérone et hormonothérapie

Certains aspects du traitement hormonal du CaP font toujours l'objet de débats : il s'agit, entre autres, des questions sur le contrôle optimal de la testostérone, le seuil de castration à atteindre et les conséquences cliniques d'une élévation transitoire de la testostéronémie. Il existe une variabilité de la décroissance des androgènes qui repose sur des facteurs variables inhérents : au patient lui-même [31], à la tumeur (expression différente des récepteurs aux androgènes) et au traitement. Le dosage de la testostéronémie chez les patients suivis pour un CaP n'est pas recommandé par les sociétés savantes [4–6]. Celui-ci peut toutefois être utile dans quelques situations distinctes :

- s'assurer du degré de castration chez les patients traités par agoniste de LHRH. La pulpectomie testiculaire bilatérale étant le traitement de référence pour obtenir un contrôle optimal du taux de testostérone. Ce taux était historiquement inférieur ou égal à 0,5 ng/mL. L'introduction de nouvelles méthodes de dosage plus sensibles a permis de montrer que, chez les patients traités par pulpectomie, ce taux obtenu était en réalité inférieur ou égal à 0,2 ng/mL, plus consensuel dorénavant [14]. Le taux de testostérone obtenu et maintenu pour une castration efficace sous agoniste de LHRH est désormais 0,2 ng/mL ;
- le « nadir » de la testostéronémie doit être obtenu après trois mois de traitement avec une valeur seuil inférieure à 0,1 ng/mL pour la testostéronémie biodisponible. Le nadir du PSA doit être obtenu à six mois avec une valeur seuil inférieure à 0,1 ng/mL. Dans le cas contraire, il faut envisager un changement de traitement, mais le *switch* entre un agoniste et un antagoniste s'avère souvent infructueux [32] ;

- s'assurer de l'absence d'augmentation transitoire du taux de testostérone au dessus de 0,5 ng/mL par rapport au nadir. Plus la testostérone est basse et moins les cellules sont stimulées. Morote et al. ont montré un lien direct entre une augmentation transitoire de la testostérone et la mortalité, en fixant la limite au-dessus de laquelle une différence significative en termes de survie est observée à 0,32 ng/mL [33]. Une augmentation transitoire de la testostéronémie doit être considérée comme cliniquement significative et peut avoir des implications pour le traitement ;
- s'assurer qu'un CaP devient résistant à la castration (CPRC). En effet, la définition du CPRC est basée sur une testostéronémie totale inférieure à 0,5 ng/mL (ou 1,7 nmol/L) (les autres critères sont : trois augmentations successives à une semaine d'intervalle minimum du PSA, un retrait des anti-androgènes pendant au moins quatre semaines et une augmentation persistante du PSA malgré des manipulations hormonales).

La cellule cancéreuse a trois phases successives au cours de l'hormonosuppression : l'hormonosensibilité, l'hormonorésistance et l'hormono-indépendance. D'après les recommandations européennes, il faut maintenir la suppression androgénique par les agonistes de la LHRH malgré la progression du PSA en cas de CPRC [6]. Compte tenu du bénéfice potentiel, la suppression androgénique par agoniste de la LHRH doit donc être poursuivie autant que faire se peut en cas de CPRC [34].

Enfin, soulignons que la castration réduit de 95 % le taux de testostérone circulante mais seulement de 60 % le taux de dihydrotestostérone intraprostatique [35].

Testostéronémie et morbidité cardiovasculaire

Une étude cas-témoins réalisée entre 1999 et 2005 [36] a rapporté une augmentation significative du risque de survenue d'un infarctus du myocarde, un décès par maladie coronarienne ou une hospitalisation pour décompensation cardiaque globale chez des patients traités par blocage androgénique complet dans le cadre d'un CaP. Plusieurs publications ont confirmé que la baisse de la testostéronémie était un facteur de risque d'événements cardiovasculaires [37,38].

Place de la testostéronémie en pratique clinique

Le principal écueil à l'utilisation de la testostérone dans la pratique courante est la fiabilité du dosage. En effet, la testostérone a une sécrétion circadienne avec un taux sérique maximal le matin au réveil. Il est donc recommandé de réaliser le prélèvement sanguin chez le patient à jeun, le matin, entre sept et dix heures, dans un laboratoire de référence [14].

Au regard de la littérature, on peut donc affirmer que le dosage de la testostérone est potentiellement utile dans plusieurs phases de la prise en charge du CaP :

- en cas de CaP à un stade localisé : les données actuelles de la littérature tendent à prouver que les hypogonadiques ne sont pas de bons candidats pour la surveillance active puisqu'ils ont une maladie plus agressive au moment du diagnostic. Des investigations supplémentaires sont attendues pour étudier l'intérêt d'inclure le dosage de la testostérone dans les critères de sélection des patients candidats à la surveillance active. Un traitement curateur et notamment une prostatectomie totale semblent plus appropriés chez les sujets jeunes. Les patients hypogonadiques étant plus à risque de maladie localement avancée ou de progression, il faudra être particulièrement vigilant sur le bilan préopératoire de ces patients (IRM) et évoquer l'idée de proposer une chirurgie plus extensive le cas échéant ;
- en cas de CaP à un stade avancé : pour un patient traité par hormonothérapie, un taux de testostéronémie inférieur ou égal à 0,2 ng/mL traduit une castration efficace. Une dissociation entre le taux de PSA et le taux de testostérone peut être le prélude à l'entrée dans une phase d'hormonorésistance.

Conclusion

L'évolution du CaP est finalement intimement liée à l'influence de la testostérone tout au long de l'histoire naturelle de la maladie. Le dosage de la testostérone, non recommandé actuellement, peut donc apporter des éléments importants sur le profil d'agressivité du CaP, sur son potentiel d'évolutivité pour les urologues qui suivent ces patients.

Déclaration d'intérêts

Morgan Roupret intervient en qualité de conférencier pour IPSEN, GSK, LILLY et TAKEDA.

Marc Olivier Bitker intervient en qualité de conférencier pour IPSEN.

Olivier Cussenot intervient en qualité de conférencier pour FERRING.

Références

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
- [2] Algarte-Genin M, Cussenot O, Costa P. Prevention of prostate cancer by androgens: experimental paradox or clinical reality. *Eur Urol* 2004;46:285–94 [discussion 294–5].
- [3] Vis AN, Schroder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 2: the androgen receptor and 5 α -reductase. *BJU Int* 2009;104:1191–7.
- [4] Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61–71.
- [5] Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzebec P, Cormier L, Cornud F, et al. Recommendations on onco-urologie 2010: cancer de la prostate. *Prog Urol* 2010;20(Suppl 4):S217–51.
- [6] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572–83.
- [7] Tostain J, Rossi D, Martin PM. Physiologie des androgènes chez l'homme adulte. *Prog Urol* 2004;14:639–60.
- [8] Seisen T, Roupret M, Costa P, Giuliano F. Influence de l'âge sur la santé sexuelle masculine. *Prog Urol* 2012;22(Suppl 1):S7–13.
- [9] Larre S, Azzouzi AR, Cancel-Tassin G, Cormier L, Villette JM, Hoffmann P, et al. Impact de l'obésité sur le PSA lors du dépistage du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2007;17:815–8.
- [10] Azzouzi AR, Cochand-Priollet B, Mangin P, Fournier G, Berthon P, Latil A, et al. Impact of constitutional genetic variation in androgen/oestrogen-regulating genes on age-related changes in human prostate. *Eur J Endocrinol* 2002;147:479–84.
- [11] Cussenot O, Azzouzi AR, Nicolaiew N, Mangin P, Cormier L, Fournier G, et al. Low-activity V89L variant in SRD5A2 is associated with aggressive prostate cancer risk: an explanation for the adverse effects observed in chemoprevention trials using 5- α -reductase inhibitors. *Eur Urol* 2007;52:1082–7.
- [12] Seisen T, Roupret M, Azzouzi AR, Cussenot O, Rozet F. De la surveillance active à la prévention secondaire du cancer de la prostate. *Prog Urol* 2012;22:H10–4.
- [13] Lucas JM, True L, Hawley S, Matsumura M, Morrissey C, Vessella R, et al. The androgen-regulated type II serine protease TMPRSS2 is differentially expressed and mislocalized in prostate adenocarcinoma. *J Pathol* 2008;215:118–25.
- [14] Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405–13.
- [15] Seisen T, Roupret M, Gallais JL, Costa P. Critères cliniques et biologiques pertinents pour poser un diagnostic de déficit androgénique lié à l'âge (DALA). *Prog Urol* 2012;22(Suppl 1):S21–6.
- [16] Tancredi A, Reginster JY, Schleich F, Pire G, Maassen P, Luyckx F, et al. Interest of the androgen deficiency in aging males (ADAM) questionnaire for the identification of hypogonadism in elderly community-dwelling male volunteers. *Eur J Endocrinol* 2004;151:355–60.
- [17] Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, Villirillo T, Bini V, Porena M. Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer. *World J Urol* 2011, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-011-0793-x>.
- [18] Stattin P, Lumme S, Tenkanen L, Alfthan H, Jellum E, Hallmans G, et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418–24.
- [19] Vatten LJ, Ursin G, Ross RK, Stanczyk FZ, Lobo RA, Harvei S, et al. Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:967–9.
- [20] Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:86–91.
- [21] Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantzoros CS. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847–53.
- [22] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170–83.
- [23] Garcia-Cruz E, Huguet J, Piqueras M, Marquez MP, Peri L, Izquierdo L, et al. Low testosterone bioavailability is related to prostate cancer diagnose in patients submitted to prostate biopsy. *World J Urol* 2012;30:361–5.
- [24] Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Peri L, Izquierdo L, Musquera M, et al. Low testosterone levels are

- related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int* 2012, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11232.x>.
- [25] Schatzl G, Madersbacher S, Thurner H, Waldmüller J, Kramer G, Haitel A, et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001;47:52–8.
- [26] Botto H, Neuzillet Y, Lebreton T, Camparo P, Molinier V, Raynaud JP. High incidence of predominant Gleason pattern 4 localized prostate cancer is associated with low serum testosterone. *J Urol* 2011;186:1400–5.
- [27] Massengill JC, Sun L, Moul JW, Wu H, McLeod DG, Amling C, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003;169:1670–5.
- [28] Xylinas E, Ploussard G, Durand X, Fabre A, Salomon L, Allory Y, et al. Low pretreatment total testosterone (< 3 ng/mL) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1400–3.
- [29] Kwon T, Jeong IG, You D, Park MC, Hong JH, Ahn H, et al. Effect of prostate size on pathological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: is it correlated with serum testosterone level? *BJU Int* 2010;106:633–8.
- [30] Yamamoto S, Yonese J, Kawakami S, Ohkubo Y, Tatokoro M, Komai Y, et al. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:696–701.
- [31] Ross RW, Oh WK, Xie W, Pomerantz M, Nakabayashi M, Sartor O, et al. Inherited variation in the androgen pathway is associated with the efficacy of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:842–7.
- [32] Masson-Lecomte A, Guy L, Pedron P, Bruyere F, Roupret M, Nsabimbona B, et al. A switch from GnRH agonist to GnRH antagonist in castration-resistant prostate cancer patients leads to a low response rate on PSA. *World J Urol* 2012, <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-012-0841-1>.
- [33] Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178:1290–5.
- [34] Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1456–66.
- [35] Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Mechanisms of endocrine therapy-responsive and -unresponsive prostate tumours. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:229–44.
- [36] Martin-Merino E, Johansson S, Morris T, Garcia Rodriguez LA. Androgen deprivation therapy and the risk of coronary heart disease and heart failure in patients with prostate cancer: a nested case-control study in UK primary care. *Drug Saf* 2011;34:1061–77.
- [37] Hackett G. Testosterone and the heart. *Int J Clin Pract* 2012;66:648–55.
- [38] Volterrani M, Rosano G, Iellamo F. Testosterone and heart failure. *Endocrine* 2012;42:272–7.