
BLOQUEIO ANDROGÊNICO NO CÂNCER DE PRÓSTATA COMO CAUSA DE SÍNDROME METABÓLICA

ADRIANO FREITAS RIBEIRO¹, CARLOS V. SERRANO JR.¹, CARLOS DZIK², CESAR CÂMARA³, MIGUEL SROUGI³

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):555-61
RSCESP (72594)-1820

O adenocarcinoma de próstata é o câncer mais comum no sexo masculino após o câncer de pele. Dentre as várias formas de tratamento do câncer de próstata, a terapia de bloqueio androgênico é uma modalidade consagrada nos pacientes com doença metastática ou localmente avançada, e que provavelmente resulta em aumento de sobrevida. No entanto, o bloqueio androgênico é causador de uma série de consequências adversas. Complicações como osteoporose, disfunção sexual, ginecomastia e anemia são bem conhecidas. Recentemente uma série de complicações metabólicas foi descrita, como aumento da circunferência abdominal, resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes, dislipidemia e síndrome metabólica, com consequente aumento do risco de eventos coronários e mortalidade cardiovascular nessa população específica.

Descritores: Câncer de próstata. Bloqueio androgênico. Síndrome metabólica. Doenças cardiovasculares.

METABOLIC SYNDROME DUE TO ANDROGEN DEPRIVATION IN PROSTATE CANCER

Prostate adenocarcinoma is the most prevalent cancer in men after skin cancer. Between the various prostate cancer treatment modalities, androgen deprivation is a recognized modality in patients with metastatic or locally advanced disease, which likely improves survival. However, androgen deprivation is a cause of important side effects. Complications such as osteoporosis, sexual dysfunction, gynecomastia and anemia are well known. Recently, a series of metabolic complications have been reported such as increased abdominal circumference, insulin resistance, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome, leading to an increase in coronaries events and cardiovascular mortality in this specific population.

Key words: Prostate cancer. Androgen deprivation. Metabolic syndrome. Cardiovascular diseases.

¹ Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor/HCFMUSP) – São Paulo, SP.

² Departamento de Oncologia – Hospital Israelita Albert Einstein – São Paulo, SP.

³ Departamento de Urologia – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Adriano Freitas Ribeiro – InCor/HCFMUSP – Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – Cerqueira César – São Paulo, SP – CEP 05403-900

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PRÓSTATA

O adenocarcinoma de próstata, excluindo-se as neoplasias de pele, apresenta a maior incidência entre todas as neoplasias diagnosticadas no sexo masculino. Nos Estados Unidos, são estimados mais de 192 mil novos casos para o ano de 2009, correspondendo a 25% do total de neoplasias¹. No Brasil, a incidência estimada para 2009 corresponde a 52 casos novos a cada 100 mil homens, com total aproximado de 50 mil novos casos por ano². Sua etiologia é relativamente desconhecida, sendo os principais fatores de risco para seu desenvolvimento idade avançada, raça e história familiar. É o câncer que apresenta maior correlação com idade: dados americanos demonstram que um em cada seis homens receberá o diagnóstico de câncer de próstata durante a vida³.

Apesar da elevada incidência, as taxas de mortalidade são relativamente baixas, com projeção de pouco mais de 27 mil mortes nos Estados Unidos no ano de 2009, correspondendo a 9% do total de mortes relacionadas a neoplasias¹. Aproximadamente 86% dos diagnósticos são feitos quando a doença ainda se encontra localizada e a sobrevida livre de doença, quando todos os estádios são combinados, é de cerca de 98,8%⁴.

Tendo em vista as mudanças demográficas das últimas décadas, com aumento de expectativa de vida e consequente envelhecimento da população mundial, associado à ampliação do *screening* populacional com antígeno prostático específico e exame retal anualmente em homens acima de 40-45 anos, conforme preconiza a American Urologic Society, acredita-se que a incidência de câncer de próstata possa aumentar nos próximos anos.

TRATAMENTO

O tratamento do câncer de próstata abrange várias possibilidades terapêuticas, como radioterapia/braquiterapia, prostatectomia, bloqueio androgênico e até mesmo *active surveillance* em determinadas situações. Essas possibilidades terapêuticas deverão ser individualizadas para cada situação, considerando-se estágio clínico da doença, agressividade do tumor, comorbidades e expectativa de vida do paciente, e podem ser utilizadas em associação com o tratamento cirúrgico ou radioterápico para a doença localmente avançada e para os pacientes com doença metastática, priorizando-se o controle da doença pela estabilização do antígeno prostático específico e a qualidade de vida do paciente.

MECANISMO DE AÇÃO E INDICAÇÕES DO BLOQUEIO ANDROGÊNICO

O bloqueio androgênico é uma modalidade de tratamento que foi utilizada pela primeira vez em 1941, por Huggins

e Hodges⁵, em pacientes com câncer de próstata metastático. Seu efeito baseia-se no fato de que as células neoplásicas prostáticas apresentam grande quantidade de receptores de andrógeno em sua superfície e seu crescimento é dependente da estimulação desses receptores.

O bloqueio androgênico pode ser realizado por meio dos agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina, antian-drogênicos esteroides e não-esteroides, estrógenos ou orquiectomia bilateral. Os agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina e a orquiectomia são as estratégias consideradas mais eficientes e utilizadas de forma rotineira em nosso País para tratamento do câncer de próstata.

Os agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina, como leuprolide e goserelina, causam bloqueio central na secreção de testosterona ao suprimirem a pulsatilidade fisiológica da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina, com consequente regulação negativa de seus receptores na hipófise e menor secreção de hormônio luteinizante. São medicações de longa duração aplicadas por meio de injeções de depósito⁶. A orquiectomia, por sua vez, é uma forma mais simples e de baixo custo de inibir a atividade androgênica ao se retirar seu principal produtor, que são as células de Leydig. É um procedimento cirúrgico relativamente simples, com poucos riscos e cada vez mais utilizado em nosso meio por sua simplicidade, baixo custo, ótima redução e estabilização do antígeno prostático específico. Há que se pesar, contudo, sua irreversibilidade e os possíveis efeitos psicológicos nos pacientes, o que desestimula sua execução mais rotineira⁷. Meta-análise abrangendo dez estudos não demonstrou diferença em sobrevida global, com mortalidade semelhante entre as duas opções terapêuticas⁸.

Independentemente do método utilizado, seja ele cirúrgico ou medicamentoso, o bloqueio androgênico irá causar direta ou indiretamente a supressão da produção de testosterona.

Inicialmente o bloqueio foi utilizado apenas em pacientes com doença avançada (metastática), em que comprovadamente melhora a qualidade de vida dos indivíduos pela redução da dor óssea, pela redução da incidência de fraturas patológicas pelas metástases ósseas localizadas em área de carga, e pela diminuição do índice de compressão medular, bem como impede ou, muitas vezes, retarda a obstrução ureteral, causada pelo crescimento de resíduos tumorais no leito prostático. Além disso, o bloqueio hormonal também reduz bastante os sintomas sistêmicos, que, muitas vezes, acompanham a doença metastática, tais como inapetência, emagrecimento e febre, bem como as manifestações hematológicas causadas pela infiltração medular óssea do tumor, como é o caso de anemia, leucopenia e plaquetopenia. Mais recen-

temente, surgiram estudos demonstrando aumento de sobrevida em pacientes com doença localmente avançada, com envolvimento extracapsular ou doença local de alto risco (antígeno prostático específico > 20 ng/ml, Gleason > 8 e/ou estágio T2c), submetidos ao bloqueio androgênico por períodos variados de seis meses a três anos após tratamento local pela radioterapia ou prostatectomia.

Pode-se concluir que as indicações do bloqueio androgênico foram ampliadas nos últimos anos. Estatísticas da década passada demonstravam que, em 1991, apenas 3,7% dos pacientes com câncer de próstata eram tratados com bloqueio androgênico contra 31% dos pacientes em 1999⁹. Dados mais recentes demonstram que, atualmente, 600 mil pacientes estão recebendo essa forma de tratamento nos Estados Unidos¹⁰.

EFEITOS INDESEJÁVEIS

Apesar do benefício em qualidade de vida e do aumento de sobrevida do bloqueio androgênico em populações selecionadas, essa forma de tratamento expõe os indivíduos a uma série de efeitos adversos. Perda de densidade óssea, osteoporose, perda de força muscular, perda de libido, disfunção erétil, fogachos, anemia e ginecomastia são efeitos colaterais conhecidos há algumas décadas.

No entanto, foi somente em 1990, a partir de um pequeno estudo transversal de Tayek et al.¹¹, que surgiram as primeiras evidências dos efeitos deletérios cardiovasculares desse tipo de tratamento. Nesse estudo, foi demonstrado, em seguimento de 12 meses, o surgimento de alterações metabólicas e nutricionais, que consistiam em aumento de peso, da quantidade de gordura corporal e dos níveis de colesterol total.

Seguiram-se a esse estudo pioneiro inúmeras outras publicações, que confirmaram os achados descritos a seguir.

Alterações da composição corporal

O hipogonadismo masculino, de qualquer etiologia, resulta em declínio de massa magra e aumento de gordura corporal, que são reversíveis com reposição de testosterona¹². Estudos transversais e longitudinais confirmam que homens submetidos a bloqueio androgênico apresentam mudanças indesejáveis de composição corporal. Estudo prospectivo¹³ com seguimento de 48 semanas demonstrou aumento do índice de massa corporal e de gordura corporal de 2,4% e 9,4%, respectivamente, com queda de massa magra de 2,7%. A área de secção do abdome (vista por tomografia) também aumentou 3,9% e, ao contrário do que se poderia imaginar, ocorre principalmente à custa de gordura subcutânea e não visce-

ral. Importante ressaltar que essas alterações são precoces e já descritas nos três meses iniciais de tratamento.

Esse aumento de gordura corporal se correlaciona de forma positiva com aumento dos níveis de insulina¹⁴ e, dessa forma, pode ser o evento primário no surgimento das alterações metabólicas encontradas nesses pacientes, possivelmente via elaboração de adipocitocinas e citocinas inflamatórias pelo tecido gorduroso.

Alterações de insulinemia e glicemia

Estudos epidemiológicos também evidenciaram que baixos níveis de testosterona eram preditores de desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes em homens^{15,16}, achados confirmados por estudos intervencionistas que mostraram melhora da sensibilidade à insulina com reposição de testosterona¹⁷. Estudo prospectivo com 22 pacientes submetidos a bloqueio demonstrou aumento de insulina sérica de 11,8 mU/l para 19,3 mU/l após três meses de tratamento, porém sem aumento concomitante dos níveis de glicose¹⁴. Estudo recente com agonistas de hormônio liberador de gonadotrofina também demonstrou aumento de 26% nos níveis de insulina basal sem alteração nos níveis de glicose¹⁸. Esses estudos sugerem que a resistência à insulina se desenvolve precocemente após o bloqueio androgênico e pelo menos inicialmente evitam o surgimento de diabetes.

No entanto, estudo com seguimento por tempo mais prolongado (pelo menos 12 meses) demonstrou prevalência maior de glicemia de jejum alterada em pacientes submetidos a bloqueio quando comparados com grupo controle. Aproximadamente 44% dos pacientes submetidos a bloqueio apresentam glicemia maior que 126 mg/dl, e, portanto, critério diagnóstico para diabetes, contra 12% do grupo controle¹⁹. Isso confirma que, apesar da manutenção da homeostase inicial da glicemia à custa de maior secreção de insulina, a longo prazo o paciente tende a apresentar elevações de glicemia de forma significativa.

Dislipidemia

Estudos epidemiológicos também demonstram relação de baixos níveis séricos de testosterona com perfil lipídico adverso, especialmente elevação de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides²⁰, sendo também demonstrada melhora desse perfil com reposição do hormônio²¹. Estudos em pacientes submetidos a bloqueio têm demonstrado aumento de colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides. Porém também ocorre aumento da fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL)¹³. Dessa forma, o impacto cardiovascular total da mudança de perfil lipídico nesse subgrupo de pacientes ainda é incerto e neces-

sita de estudos adicionais.

Hipertensão

Estudos realizados até o momento com esse tipo de população demonstraram apenas diminuição de complacência arterial sem alteração significativa dos níveis pressóricos²².

Síndrome metabólica

Atualmente essa síndrome é definida como um conjunto de múltiplos fatores de risco metabólicos, diretamente relacionados ao desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica. De acordo com os últimos critérios do International Diabetes Federation (adotados também pela Sociedade Brasileira de Cardiologia), são necessários pelo menos três dos cinco critérios especificados a seguir para definição de síndrome metabólica:

- circunferência abdominal > 94 cm em homens;
- triglicérides $\geq$ 150 mg/dl;
- HDL-colesterol < 40 mg/dl;
- pressão arterial $\geq$ 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso;
- glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dl.

Recentemente, o hipogonadismo masculino foi considerado fator de risco independente para síndrome metabólica. Alguns estudos transversais têm demonstrado que homens com baixo nível de testosterona apresentam prevalência maior de síndrome metabólica mesmo após correção de possíveis confundidores²³. Estudo recente publicado em 2006, também transversal, avaliou indivíduos portadores de câncer de próstata submetidos a bloqueio e demonstrou que pouco mais de 55% desses pacientes apresentavam síndrome metabólica após 12 meses de seguimento, contra 22% do grupo controle²⁴.

A Figura 1 resume as principais alterações evidenciadas nos pacientes submetidos a bloqueio androgênico.

IMPACTO DA SÍNDROME METABÓLICA NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA SUBMETIDOS A BLOQUEIO ANDROGÊNICO

O conjunto de alterações metabólicas descritas nos últimos anos tem sido associado a aumento da mortalidade cardiovascular nesses indivíduos, e se anteriormente eram consideradas a segunda principal causa de óbito nessa população²⁵, estudos mais recentes demonstram que as doenças cardiovasculares já superam a mortalidade relacionada ao câncer propriamente dito²⁶. Considera-se que os pacientes submetidos a bloqueio apresentam risco 25% maior de desen-

volvimento de coronariopatia²⁷ e maior chance de desenvolver infarto em períodos mais precoces²⁸. No entanto, estudos prospectivos recentes demonstraram que somente determinados subgrupos de pacientes apresentam risco aumentado.

O primeiro deles foi o relato do estudo realizado pelo grupo cooperativo americano RTOG 85-31, que randomizou pacientes com câncer de próstata localizado de alto risco para tratamento com radioterapia isolada ou radioterapia associada ao agonista de hormônio liberador de gonadotrofina goserelina²⁹. Após período médio de 8,1 anos de seguimento, não se detectou aumento da mortalidade cardiovascular, em análise univariada. No grupo que recebeu hormonioterapia adjuvante, a mortalidade cardiovascular foi de 8,4%, em comparação com 11,4% para o grupo de homens tratados apenas com hormonioterapia. ($p = 0,17$). Na análise multivariada, aqueles indivíduos com doença coronária prévia e diabetes demonstraram maior mortalidade cardiovascular em geral.

O segundo estudo, publicado recentemente, demonstrou que pacientes com história de doença coronária prévia, definida como insuficiência cardíaca de causa coronária ou antecedente de infarto agudo do miocárdio, apresentaram o dobro do risco de mortalidade geral quando tratados com bloqueio androgênico associado a radioterapia em doença localizada, em seguimento de cinco anos (26,3% vs. 11,2%; razão de risco, 1,96 ajustado; $p = 0,04$). Não houve aumento de morbidade ou mortalidade cardiovascular para aqueles pacientes com apenas fatores de risco ou sem nenhum fator de risco cardiovascular³⁰.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que o bloqueio androgênico expõe o paciente a uma série de alterações metabólicas, caracterizadas inicialmente por aumento de gordura corporal total e circunferência abdominal associado a resistência aumentada a insulina, alterações consideradas precoces, pois já estão presentes após três meses de tratamento. Posteriormente ocorrem elevação dos níveis de glicemia, LDL-colesterol, triglicérides e diabetes. Não ocorre alteração significativa dos níveis pressóricos.

Para aqueles indivíduos sem comorbidade prévia cardiovascular ou mesmo aqueles pacientes que tenham apenas fatores de risco sem nunca terem tido nenhum evento mórbido, o advento do bloqueio androgênico limitado a um período de no máximo dois a três anos não parece aumentar o risco de mortalidade de causa cardiovascular, pelas avaliações dos estudos prospectivos até agora publicados. É provavelmente necessário que sejam realizadas mais avaliações

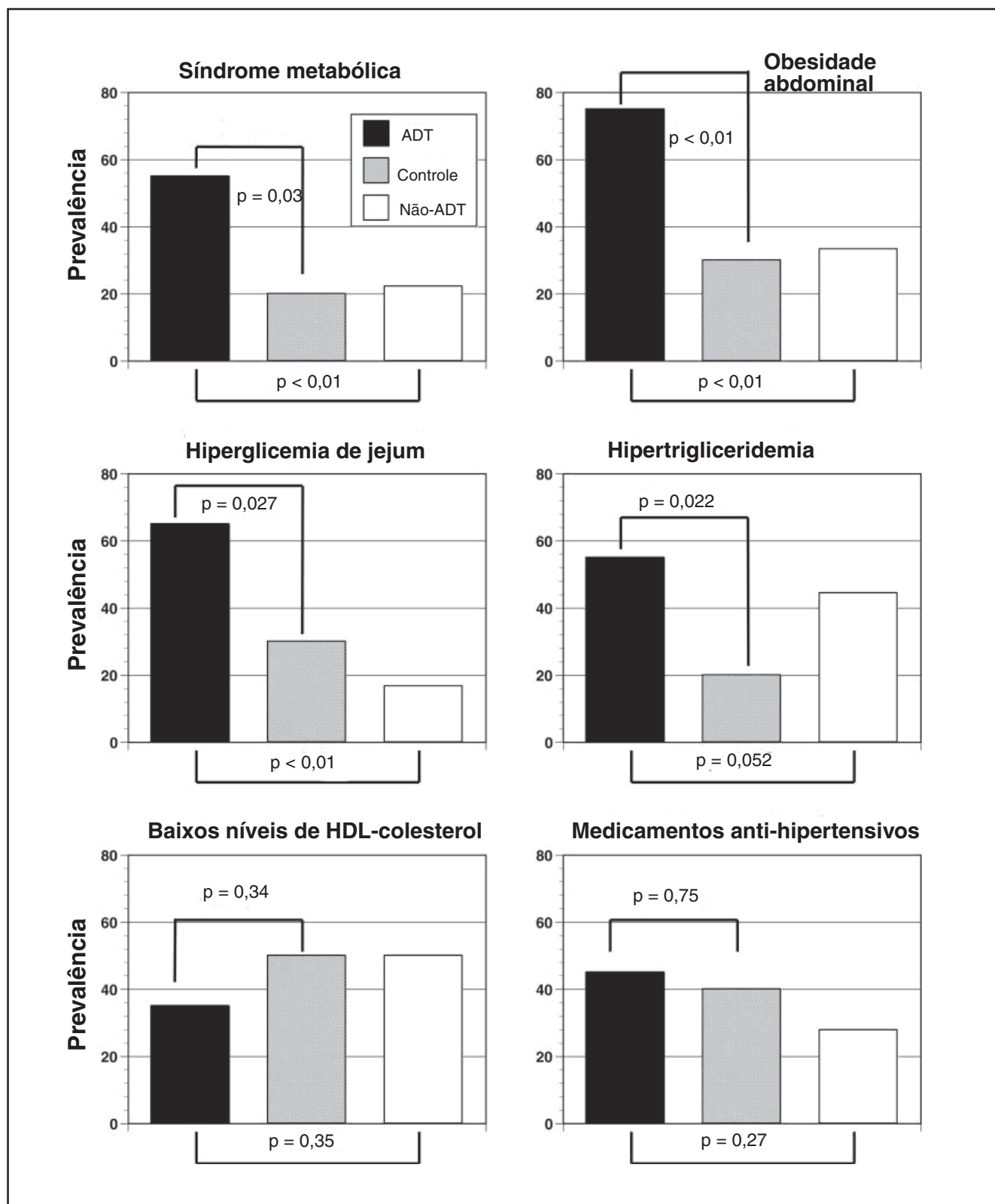


Figura 1. Principais alterações evidenciadas nos pacientes submetidos a bloqueio androgênico. ADT = *androgen deprivation therapy*. HDL-colesterol = colesterol de lipoproteína de alta densidade.

prospectivas para que se determine com maior grau de certeza essa afirmação. No que diz respeito aos pacientes que tiveram eventos cardiovasculares de natureza coronária, os dados sugerem que o bloqueio androgênico pode ter impacto negativo no aumento da mortalidade de causa geral e cardiovascular em particular.

Assim, apesar do potencial benefício do bloqueio androgênico em populações selecionadas, todos esses pacientes

devem ser rastreados de forma minuciosa em relação a seus antecedentes pessoais antes de iniciar o tratamento. Avaliações periódicas de composição corporal, glicemia, perfil lipídico e níveis pressóricos, além de orientações com relação às modificações de estilo de vida, se impõem como medidas que podem ter impacto preventivo de morbidade metabólica e cardiovascular. O efeito preventivo de medicações específicas ainda não foi documentado nessa população.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
2. Estimativa 2008/Incidência de Câncer no Brasil. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf.
3. Patrick C, Theodore L, Mario A. Localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2007;357:2696-705.
4. SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/>.
5. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer: I. The effects of castration, of estrogen, and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1941;1:293-7.
6. Limonta P, Montagnani M, Moretti M. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001;10:709-20.
7. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. Review. *JAMA.* 2005;294:238-44.
8. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2000;132:566-77.
9. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2005;103:1615-24.
10. Smith MR. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: new concepts and concerns. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:247-54.
11. Tayek JA, Heber D, Byerley LO, Steiner B, Rajfer J, Swerdloff RS. Nutritional and metabolic effects of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate cancer. *Metabolism.* 1990;39:1314-9.
12. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5108-17.
13. Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Schoenfeld DA, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:599-603.
14. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4261-7.
15. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS. Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations are associated with increased insulin and glucose concentrations in nondiabetic men. *Metabolism.* 1994;43:599-603.
16. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. 2004 Testosterone and sex hormone binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2004;27:1036-41.
17. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjöström L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992;16:991-7.
18. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1305-8.
19. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer.* 2006;106:581-8.
20. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1610-5.
21. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on en-

-
- ogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3313-8.
22. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4261-7.
 23. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SW, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2618-23.
 24. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006;24:3979-83.
 25. Satariano WA, Ragland KE, van den Eeden SK. Cause of death in men diagnosed with prostate carcinoma. *Cancer.* 1998;83:1180-8.
 26. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol.* 2004;171:2285-90.
 27. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4448-56.
 28. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, Chen MH, Goldhaber SZ, Lamb DS, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol.* 2007;25:2420-5.
 29. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1;27(1):92-9.
 30. Nanda A, Chen MH, Braccioforte MH, Moran BJ, D'Amico AV. Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *JAMA.* 2009 Aug 26;302(8):866-73.
-