

## Câncer de Próstata: Prevenção e Rastreamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia*

---

**Elaboração Final:** 23 de junho de 2006

**Participantes:** Martins ACP, Monti PR, Rodrigues PRM,  
Ponte JRT, Fonseca AG

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

**DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão da literatura.

**GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

**OBJETIVO:**

Disseminar as principais recomendações na prevenção e no rastreamento do câncer de próstata.

**CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## PREVENÇÃO

### INTRODUÇÃO

O câncer é um processo através do qual uma seqüência de alterações genéticas transforma a célula normal em maligna<sup>1,2</sup>(D)<sup>3</sup>(C). Têm sido descritos muitos fatores de risco para essa transformação, como genéticos, ambientais e sociais, incluindo influência familiar, dietética, hormonal e carcinógenos diversos<sup>2</sup>(D)<sup>4,5</sup>(B). Enquanto há variância substancial na incidência do carcinoma prostático clinicamente significativo, conforme a raça e a cultura, essa variação é muito menor ao se considerar o número de carcinomas incidentais encontrados em autópsia, o que sugere a existência de fatores comuns para o surgimento da neoplasia e influências diversas na sua progressão<sup>6</sup>(D). Daí a necessidade de estudos que resultem na adoção de medidas preventivas destinadas a diminuir a morbi-mortalidade desta doença. Há um grande número de publicações que sugere a relação inversa entre risco de câncer prostático (CaP) e a ingestão de vegetais, tais como frutas, grãos integrais, fibras, certos micronutrientes presentes em diversos legumes e verduras e alguns tipos de gorduras (ácido graxo ômega-3), assim como exercício físico; e uma relação direta entre o risco de câncer com a quantidade total de gordura ingerida (sobretudo a saturada), ingestão de álcool, obesidade, bem como a forma de preparação dos alimentos, como a defumação, salgamento, picles e carne bem-passada<sup>1,6,7</sup>(D). Todas essas observações levam ao conceito de que certos componentes da dieta asiática e de áreas do Mediterrâneo inibem o desenvolvimento de câncer prostático que é tão prevalente em países ocidentais. Portanto, é usual dizer que os países da Europa Ocidental e das Américas deveriam mimetizar a dieta asiática (rica em fito-estrógenos) ou a mediterrânea (rica em antioxidantes - tomates, vegetais, vinho tinto, etc.) para reduzir o risco de câncer.

### Dieta

- Gorduras

Estudos epidemiológicos comparando populações têm evidenciado não apenas uma forte correlação, mas também maior

freqüência de CaP avançado no momento do diagnóstico em pacientes com dietas ricas em gorduras<sup>8</sup>(D). Um estudo da Sociedade Americana do Câncer revelou um risco maior da doença em obesos<sup>9</sup>(C). Um dos maiores estudos epidemiológicos, com duração de 16 anos, avaliando os efeitos da obesidade na mortalidade por câncer, constatou que a mortalidade por CaP elevou-se proporcionalmente nos pacientes com índices de massa corpórea maiores<sup>10</sup>(B).

Ácidos graxos insaturados proveniente de peixe e frutos do mar (ômega-3) demonstraram efeito protetor em um estudo caso controle da Inglaterra<sup>11</sup>(B). A ingestão de várias castanhas, tipo avelã, apresentam alto teor em ácido  $\alpha$ -linoléico, outra gordura polinsaturada, se associa a um baixo risco de CaP<sup>11</sup>(B). Pacientes com colesterol sérico elevado apresentam maior incidência de CaP<sup>12</sup>(C). Estes achados parecem sugerir que modificações no teor de gorduras da dieta possam reduzir o risco da doença, assim como abre possibilidades para pesquisas futuras, já que os agentes redutores de colesterol são largamente usados na atualidade. O maior estudo examinando a relação entre ingestão de gorduras e CaP avaliou 58.000 homens por 6 anos e, constatou que o tipo de alimento gorduroso é mais importante que a quantidade de gordura ingerida, sugerindo que as gorduras polinsaturadas e monoinsaturadas são benéficas na prevenção do CaP<sup>13</sup>(B).

As dificuldades de interpretar estudos de CaP induzido quimicamente em animais são bem conhecidas. Entretanto, estudos com linhagens de células de CaP humano implantadas em ratos evidenciaram redu-

ção significativa no crescimento de tumores nos animais em que a dieta era pobre em gorduras<sup>14</sup>(D). Uma possível explicação para este achado seria o efeito inibitório dos ácidos graxos sobre a 5 $\alpha$ -redutase<sup>15</sup>(B).

- Vitaminas

- Vitamina A

A vitamina A e seus derivados possuem efeito protetor contra vários cânceres, mas na próstata os dados epidemiológicos são conflitantes. Alguns estudos demonstram que níveis séricos reduzidos de retinol podem aumentar o risco de CaP, enquanto outros não demonstram qualquer efeito preventivo<sup>16,17</sup>(B). Por outro lado, existem evidências de aumento no risco de câncer prostático com aumento da ingestão desta vitamina<sup>18</sup>(B). Estas diferenças poderiam ser explicadas pela origem da vitamina A na dieta, que no oriente deriva principalmente de vegetais, enquanto no ocidente a fonte são as gorduras<sup>18</sup>(B).

Em estudo randômico e placebo controlado, foram incluídos 29.133 homens, fumantes, com 50 a 69 anos. Foram designados grupos para receber  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -tocoferol, ambos ou placebo, diariamente, por 5 a 8 anos. Apesar do  $\beta$ -caroteno não ter reduzido a incidência de CaP, aumentou em 25% a incidência de tumores em outros sítios<sup>19</sup>(A).

- Vitamina D

A vitamina D tem potente efeito inibitório na diferenciação e crescimento de várias células malignas e normais “in vitro”<sup>20</sup>(D). Além disso, ela pode reduzir o risco de doença invasiva,

provavelmente devido à redução na secreção de colagenase tipo IV pelas células malignas. Níveis séricos reduzidos de 1,25-D3 foram relacionados com aumento na incidência da doença em brancos e negros com mais de 57 anos, além de estarem associados com doença mais agressiva<sup>21</sup>(B).

## ➤ Vitamina C

A vitamina C é o maior antioxidante hidrossolúvel circulante, agindo contra radicais livres e inibindo a transformação maligna “in vitro”<sup>22</sup>(D). Em estudo recente, a vitamina C causou redução na viabilidade de células de CaP “in vitro”<sup>23</sup>(D). Todavia, até o momento, não se demonstrou qualquer relação consistente em estudos clínicos desta vitamina com o CaP<sup>24</sup>(D).

## ➤ Vitamina E

Em uma coorte com 2.974 homens, com mais de 17 anos de seguimento, níveis plasmáticos baixos de vitamina E foram relacionados a um risco aumentado de CaP<sup>16</sup>(B). Outro estudo randômico prospectivo, comparando grupos experimentais com o placebo, examinou o efeito de 50 mg/dia de  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) e  $\beta$ -caroteno (20 mg/dia), separadamente ou em conjunto, sobre o risco de câncer prostático em 29.133 homens fumantes: após seguimento mediano de 6,1 anos constatou-se redução de 31% na incidência do câncer ( $p = 0,002$ ) e de 41% da mortalidade por CaP (IC 95%: -65%; -1%) entre os homens que tomaram o  $\alpha$ -tocoferol comparado com aqueles que não tomaram<sup>25</sup>(A). Os resultados do estudo prospectivo randômico com controle placebo em andamento “*Selenium and Vitamin E and Cancer Prevention Trial*”

(SELECT), empregando selênio (200  $\mu$ g/dia) e vitamina E (400 mg/dia), isoladamente ou associados, envolvendo 32.400 homens norte-americanos, são esperados para 2.013<sup>26</sup>(C).

## • Selênio

Estudos epidemiológicos têm demonstrado um risco duas vezes maior de vários tumores, em pacientes com níveis séricos reduzidos deste oligoelemento, inclusive CaP<sup>27</sup>(B). Um estudo prospectivo randômico recente, em 1.312 homens com antecedente de carcinoma cutâneo, mostrou que o selênio na dose de 200  $\mu$ g/dia reduziu em 63% a incidência de CaP, num tempo médio de seguimento de 2,5 anos<sup>28</sup>(A).

## • Derivados da soja

Alguns estudos sugerem que o consumo de derivados da soja pode contribuir para a redução na incidência de câncer de mama, cólon e próstata, em países como a China e o Japão<sup>29</sup>(D). Estudos experimentais têm demonstrado que os produtos da soja inibem a carcinogênese em modelos animais<sup>30,31</sup>(D).

Um estudo norte-americano, que avaliou homens adventistas, demonstrou que aqueles que ingeriam leite de soja apresentavam redução na incidência de CaP em 70%<sup>32</sup>(B). Apesar da pouca significância estatística do estudo, o papel da soja na prevenção do CaP merece estudos adicionais no futuro.

## • Licopeno

Até o momento, não existe qualquer estudo clínico demonstrando que o licopeno possa prevenir ou retardar a progressão do CaP.

Porém, uma metanálise avaliando 10 trabalhos sobre os efeitos do tomate na prevenção do CaP mostrou, na metade deles, que o consumo diário deste vegetal reduz os riscos de vários cânceres, entre eles o de próstata<sup>33(B)</sup><sup>34(D)</sup>.

- Chá verde

Outra diferença entre as dietas do ocidente e do oriente é o grande consumo de chá verde. Este fato também poderia explicar em parte a baixa incidência de CaP clinicamente significativa em países asiáticos, visto que sua composição contém polifenóis (flavonóides), que são substâncias dotadas de atividades anticarcinogênicas<sup>35(D)</sup>.

- Anti-andrógenos

A divisão americana de controle e prevenção do câncer do Instituto Nacional do Câncer iniciou triagem de prevenção do CaP (PCPT) para determinar se a finasterida pode prevenir o CaP<sup>36(A)</sup>. Mais de 18.000 homens com mais de 55 anos, com exame digital normal e PSA menor que 3,0 ng/dl, foram incluídos no estudo. Estes pacientes foram randomizados para receber placebo ou 5 mg de finasterida diariamente. Todos foram avaliados anualmente, por meio de toque retal (TR) e antígeno prostático específico (PSA) e, após sete anos, submetidos à biópsia sextante. Recentemente, os resultados finais deste estudo foram publicados, evidenciando uma redução na prevalência de CaP no grupo da finasterida em relação ao grupo placebo, de 18,4% e 24,4%, respectivamente. Todavia, observou-se frequência um pouco maior de tumores indiferenciados (Gleason > 7), no grupo da finasterida em comparação ao grupo placebo, 6,4% e 5,1%, respectivamente. A

conclusão deste importante estudo apontou que a finasterida previne e retarda o aparecimento do CaP, porém este possível efeito benéfico deve ser melhor avaliado, devido aos efeitos colaterais e ao risco de favorecer o surgimento de tumores de alto grau<sup>37(A)</sup>.

O uso da finasterida para prevenir CaP é controverso, pois ela causa elevação da testosterona circulante, e isso poderia ocasionar progressão de lesões pré-malignas ou tumores latentes, não identificados no início do tratamento. Um estudo prospectivo randômico recente sugere que a finasterida, ao final de um ano, pode acelerar a conversão de PIN em câncer invasivo, pois 30% dos pacientes usando a droga desenvolveram CaP, comparado com apenas 4% dos não tratados<sup>38(B)</sup>. Estes dados devem ser interpretados com cuidado, pois muitos indivíduos têm PIN ao início do tratamento. Por isso, apenas os resultados de estudos futuros podem dirimir estas dúvidas.

Um novo inibidor da 5 a-redutase, a Dutasterida (inibe a 5 a-redutase 1 e 2), vem sendo utilizado no tratamento da HPB, e seu potencial na prevenção do carcinoma prostático está sendo testado em estudo prospectivo randômico<sup>6(D)</sup>.

- Antiinflamatórios não esteróides

Estudos retrospectivos envolvendo grande número de pacientes mostram que o uso crônico de inibidores da Cox-2, assim como de aspirina, se associa a uma redução na incidência de CaP<sup>1,6(D)</sup>.

Há evidências mostrando que inibidores da Cox-2 promovem a apoptose celular tanto no envolvimento linfonodal do CaP, como também na doença andrógeno independente<sup>39(D)</sup>. São

necessários mais estudos para verificar o verdadeiro potencial destes agentes na prevenção do CaP. Recentemente, preocupações com excesso de mortalidade por uso crônico de um inibidor da Cox-2 apareceram, e um medicamento desta classe foi retirado do mercado<sup>40,41</sup> (D).

- **Exercício físico**

Estudos recentes evidenciaram uma provável redução no risco de CaP, em pacientes com atividade física regular<sup>35,42</sup> (D). Os benefícios da atividade física regular no risco de doença cardíaca são indiscutíveis, por isso as mudanças no estilo de vida podem ser benéficas não apenas na prevenção do CaP, mas para a saúde geral do indivíduo.

### RECOMENDAÇÕES

As recomendações para a prevenção do

adenocarcinoma da próstata, relacionadas às mudanças no estilo de vida e hábitos, estão resumidas na Tabela 1.

Existem evidências indicando que a ingestão diária de 200 mg de selênio e/ou 50 mg de vitamina E parece reduzir a incidência do CaP e mortalidade específica, porém são necessários estudos adicionais para se poder recomendar o uso rotineiro.

### RASTREAMENTO

#### DEFINIÇÃO

É a avaliação periódica e sistemática de uma população de sexo masculino pertencente a uma determinada faixa etária, com o objetivo de detectar doença curável, em homens com boa expectativa de vida saudável<sup>43</sup>(D)<sup>44</sup>(B).

Tabala 1

Modificações no Estilo de Vida e Hábitos	
<b>Modificações e Recomendações no Estilo de Vida</b>	<b>Comentários</b>
Seguir programas de perda de peso (se necessário), combatendo a obesidade.	Adequar o programa de perda de peso ao paciente, sob supervisão de um clínico, determinar o IMC.
Reduzir consumo de gorduras saturadas e alimento rico em colesterol, consumir derivados da soja, frutas e vegetais regularmente, e alimentos ricos em ômega-3, vitamina E e selênio.	Adequar o consumo a cada região. Reduz o risco de eventos cardiovasculares.
Atividade física por, no mínimo, 30 minutos/dia, avaliando-se o risco cardiovascular.	Melhoram a saúde cardiovascular, reduzem osteoporose.
Não fumar. Se ingerir álcool, ingerir com moderação.	Devem ser seguidas da mesma forma que as mudanças na dieta.

## CARACTERÍSTICAS DE UM RASTREAMENTO ADEQUADO<sup>45</sup>(D)

- Deve haver alto nível de evidências indicando redução de mortalidade e morbidade obtidas com o rastreamento;
- O rastreamento deve ser clínico, social e eticamente aceitável pelos profissionais de saúde e pelo público;
- Os benefícios do rastreamento devem superar os danos físicos e psicológicos causados pelos testes, pelos procedimentos diagnósticos e pelo tratamento;
- Economicamente os custos devem ser compatíveis com os benefícios obtidos;
- O tratamento para a doença rastreada deve ser eficaz.

## FAIXA ETÁRIA

A idade de início do rastreamento ainda não foi precisamente definida. A maioria dos autores indica 50 anos<sup>46,47</sup>(B)<sup>48</sup>(C)<sup>49</sup>(D), apesar de haver referências a 45 anos<sup>44</sup>(B) e 55 anos<sup>50,51</sup>(B). Homens de raça negra ou que tenham dois ou mais parentes de primeiro grau afetados devem ser avaliados a partir de 45 anos<sup>52</sup>(A)<sup>53,54</sup>(B)<sup>26</sup>(C)<sup>49</sup>(D).

A idade limite superior deve corresponder a homens com expectativa mínima de vida de 10 anos. A idade máxima avaliada varia de 69 anos<sup>55</sup>(B) a indefinida<sup>46,56</sup>(B)<sup>57</sup>(C). A maioria dos autores sugere 69 a 74 anos<sup>58</sup>(A)<sup>59</sup>(B).

## INTERVALO ENTRE AS AVALIAÇÕES

O intervalo de tempo entre os exames

deveria ser o mais longo possível, sem prejuízo da taxa de detecção de câncer curável, para otimizar a relação custo/benefício. A avaliação anual é indicada na maioria dos trabalhos, inclusive pela *American Cancer Society*<sup>58</sup>(A)<sup>60</sup>(B)<sup>48</sup>(C). Entretanto, há indícios de que o intervalo pode ser de dois anos para homens com PSA inicial < 2 ng/ml<sup>60</sup>(B). Trabalhos em andamento avaliam dois, três e até quatro anos de intervalo<sup>58</sup>(A)<sup>60,61</sup>(B).

## INSTRUMENTOS USADOS

Desde o início dos procedimentos de rastreamento, no final dos anos 80, estudou-se o comportamento de PSA, toque retal e ultrassom transretal (USTR).

O TR é familiar a todo urologista e apresenta uma coincidência de indicação ou não de biópsia de 84% entre examinadores diferentes<sup>47</sup>(B). Tem valor preditivo positivo (VPP) de 17% a 38%, aumentando com a idade<sup>62,63</sup>(B). Dos dois grandes estudos atualmente em andamento, o americano usa TR e o europeu, não<sup>58</sup>(A)<sup>59</sup>(B).

O PSA teve seu uso clínico introduzido em 1989 e provocou grande alteração no diagnóstico precoce da doença. Vários limites de PSA foram estudados. Inicialmente foi usado 4 ng/ml, que é a recomendação do fabricante. O VPP do PSA é estimado em 30% a 42% em homens com PSA entre 4,1 ng/ml e 10 ng/ml, e 13% a 27%<sup>62,64,65</sup>(B). O seu emprego isolado tem sensibilidade maior do que TR e USTR<sup>51,66</sup>(B). A análise de variações do PSA, como densidade, velocidade e ajuste à idade, não mostrou vantagens quando comparada ao PSA de 4 ng/ml<sup>67</sup>(B).

TR, PSA e USTR foram combinados de várias formas possíveis. TR + PSA foram tão confiáveis quanto e significativamente mais baratos do que USTR + PSA, e hoje são considerados métodos complementares entre si que permitem a detecção adequada de homens com CaP<sup>46,56,66,67</sup>(B)<sup>68</sup>(A).

## RESULTADOS DE RASTREAMENTOS

Ao longo de diferentes rastreamentos<sup>44,50,51,57,65,69</sup>(B)<sup>47</sup>(C), observou-se:

- Diminuição da incidência de PSA > 4 ng/ml (10% - 6%);
- Diminuição no índice de detecção de CaP (3% - 1%);
- Diminuição na proporção de CaP clinicamente avançado (6% - 2%);
- Diminuição na taxa de indicação de biópsia de próstata (15,1% - 6,4%);
- Diminuição na proporção de CaP de alto grau entre os operados (11% - 6%);
- Aumento na taxa relativa de sobrevida por CaP (20%);
- Diminuição na mortalidade por CaP (6,3%);
- Estadiamento patológico mostrou 3% de CaP clinicamente não importantes.

## CONTROVÉRSIAS

A incidência de CaP, detectado por rastreamento ao longo da vida excede em muito a probabilidade de morte por CaP, o que pode sugerir um excesso de tumores clinicamente não importantes<sup>70</sup>(D).

Uma desvantagem do rastreamento é a baixa especificidade que resulta em alto número de biópsias negativas com o consequente aumento de custos, de ansiedade e de morbidade<sup>71</sup>(A).

Todas as evidências favoráveis ao rastreamento são passíveis de análises críticas que as invalidam<sup>72</sup>(D).

A conclusão definitiva sobre a eficácia do rastreamento somente virá com a avaliação de mortalidade por CaP em grupo rastreado versus grupo controle<sup>72</sup>(D). Espera-se que esta conclusão seja obtida após termos os resultados dos estudos em andamento (ERSPC e PLCO).

## RECOMENDAÇÕES

A indicação atual para rastreamento do câncer da próstata é controversa.

## REFERÊNCIAS

1. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:303-13.
2. Haas GP, Sakr WA. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:273-87.
3. Strohmeier DM, Berger AP, Moore DH 2nd, Bartsch G, Klocker H, Carroll PR, et al. Genetic aberrations in prostate carcinoma detected by comparative genomic hybridization and microsatellite analysis: association with progression and angiogenesis. *Prostate* 2004;59:43-58.
4. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urol* 1996; 155:969-74.
5. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, Coetzee GA. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55:1937-40.
6. Brawley OW. Hormonal prevention of prostate cancer. *Urol Oncol* 2003;21:67-72.
7. Greenwald P, Clifford CK, Milner JA. Diet and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2001; 37:948-65.
8. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.
9. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563-76.
10. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
11. Ewings P, Bowie C. A case-control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996;74:661-6.
12. Clark JY, Thompson IM. Military rank as a measure of socioeconomic status and survival from prostate cancer. *South Med J* 1994;87:1141-4.
13. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Brants HA, Goldbohm RA. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer* 1999;86:1019-27.
14. Karmali RA, Reichel P, Cohen LA, Terano T, Hirai A, Tamura Y, et al. The effects of dietary omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor. *Anticancer Res* 1987;7:1173-9.
15. Kamat AM, Lamm DL. Chemoprevention of urological cancer. *J Urol* 1999; 161:1748-60.
16. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, Ludin E, Bernasconi F. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of

- the prospective Basel study. *Int J Cancer*. 1996;66:145-50.
17. Hayes RB, Bogdanovic JF, Schroeder FH, De Bruijn A, Raatgever JW, Van der Maas PJ, et al. Serum retinol and prostate cancer. *Cancer* 1988;62:2021-6.
  18. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S, et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990;50:6836-40.
  19. Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Virtamo J, Edwards BK, et al. Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Am J Clin Nutr* 1995;62(6 Suppl):1427S-30S.
  20. Getzenberg RH, Light BW, Lapco PE, Konety BR, Nangia AK, Acierno JS, et al. Vitamin D inhibition of prostate adenocarcinoma growth and metastasis in the Dunning rat prostate model system. *Urology* 1997;50:999-1006.
  21. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT, et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:467-72.
  22. Benedict WF, Jones PA. Inhibition of transformation and oncogenic progression by ascorbic acid: a possible role in chemoprevention. Molecular interrelations of nutrition and cancer. In: *Molecular interrelations of nutrition and cancer*. New York:Raven Press;1982; p.351.
  23. Maramag C, Menon M, Balaji KC, Reddy PG, Laxmanan S. Effect of vitamin C on prostate cancer cells in vitro: effect on cell number, viability, and DNA synthesis. *Prostate* 1997;32:188-95.
  24. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology* 1997;50:840-8.
  25. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:440-6.
  26. Pasquali D, Thaller C, Eichele G. Abnormal level of retinoic acid in prostate cancer tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2186-91.
  27. Willett WC, Polk BF, Morris JS, Stampfer MJ, Pressel S, Rosner B, et al. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *Lancet* 1983;2:130-4.
  28. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr., Turnbull BW, Slate EH, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998;81:730-4.
  29. Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994;21:113-31.

30. Pollard M. Prevention of prostate-related cancers in Lobund-Wistar rats. *Prostate* 1999;39:305-9.
31. Pollard M, Luckert PH. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats. *Nutr Cancer* 1997; 28:41-5.
32. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:553-7.
33. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-31.
34. Moyad MA, Carroll PR. Lifestyle recommendations to prevent prostate cancer, part II: time to redirect our attention? *Urol Clin North Am* 2004;31:301-11.
35. Reiter RE, De Kernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Walsh PC, Retick AB, Vaughan Jr ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Pennsylvania: W.B. Saunders; 2002. p.3003.
36. Thompson IM, Coltman CA Jr, Crowley J. Chemoprevention of prostate cancer: the Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate* 1997;33:217-21.
37. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:215-24.
38. Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, Mertes SJ, Stanczyk FZ, Henderson BE, et al. The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer* 1998;78:413-8.
39. Hernandez J, Basler JW, Thompson IM. The potential role of cyclooxygenase-2 inhibitors and 5alpha-reductase inhibitors in the prevention of urologic conditions. *Urol Clin North Am* 2004;31:213-8.
40. Couzin J. Drug safety. Withdrawal of Vioxx casts a shadow over COX-2 inhibitors. *Science* 2004;306:384-5.
41. Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004;364:1287-8.
42. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:287-301.
43. Brawer MK. Screening for prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18:29-36.
44. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, Ennemoser O, Strasser H, Klocker H, et al. Comparison of different prostate-specific antigen cutpoints for early detection of prostate cancer: results of a large screening study. *Urology* 1995;46:662-5.
45. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. *Lancet* 2003;361:1122-8.
46. A multicenter study on the detection of prostate cancer by digital rectal examination

- and prostate-specific antigen in men with or without urinary symptoms. Cooperative Group for Diagnosis of Prostate Cancer. *Eur Urol* 1997;32:133-9.
47. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology* 1995; 45:70-4.
48. Smart CR. The results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 1997;80:1835-44.
49. Von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N. American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer* 1997;80:1805-7.
50. Mettlin C. Early detection of prostate cancer following repeated examinations by multiple modalities: results of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Clin Invest Med* 1993;16:440-7.
51. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-9.
52. Makinen T, Tammela TL, Stenman UH, Maattanen L, Rannikko S, Aro J, et al. Family history and prostate cancer screening with prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2002;20:2658-63.
53. Antonopoulos IM, Pompeo AC, El Hayek OR. Results of prostate cancer screening in non-symptomatic men. *Int Braz J Urol* 2001;27:227-8.
54. Paschoalin EL, Martins ACP. Racial influence on the prevalence of prostate carcinoma in brazilian volunteers. *Int Braz J Urol* 2003;29:300-1.
55. De Biasi F, Londero D, Praturlon S, Di Donna A, Feruglio GA, Guerra UP. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in a case-control study. *Eur Urol* 1996;29:184-8.
56. Crawford ED, DeAntoni EP, Etzioni R, Schaefer VC, Olson RM, Ross CA. Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program. The Prostate Cancer Education Council. *Urology* 1996;47:863-9.
57. Smith DS, Catalona WJ, Herschman JD. Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *JAMA* 1996; 276:1309-15.
58. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer* 2002;98:268-73.
59. Gohagan JK, Prorok PC, Hayes RB, Kramer BS. The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial of the National Cancer Institute: history, organization, and status. *Control Clin Trials* 2000;21(6 Suppl): 251S-72S.

60. Yao SL, Lu-Yao G. Interval after prostate specific antigen testing and subsequent risk of incurable prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:861-5.
61. Carter HB, Epstein JI, Chan DW, Fozard JL, Pearson JD. Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* 1997;277:1456-60.
62. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151:1283-90.
63. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993;42:365-74.
64. Helzlsouer KJ, Newby J, Comstock GW. Prostate-specific antigen levels and subsequent prostate cancer: potential for screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:537-40.
65. Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, et al. Observations on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1997;80:1814-7.
66. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part II: Retrospective analysis of free/total prostate-specific analysis ratio, age-specific reference ranges, and PSA density. *Urology* 1995; 46:779-84.
67. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, et al. Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1994;74:1615-20.
68. Babaian RJ, Dinney CP, Ramirez EI, Evans RB. Diagnostic testing for prostate cancer detection: less is best. *Urology* 1993; 41:421-5.
69. Smith DS, Catalona WJ. The nature of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1732-6.
70. Hall RR. Screening and early detection of prostate cancer will decrease morbidity and mortality from prostate cancer: the argument against. *Eur Urol* 1996;29 (Suppl 2):24-6.
71. Rietbergen JB, Kranse R, Kirkels WJ, De Koning HJ, Schroder FH. Evaluation of prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography in population-based screening for prostate cancer: improving the efficiency of early detection. *Br J Urol* 1997;79 (Suppl 2):57-63.
72. Schroder FH. Screening for prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:239-51, viii.