

FUNDAMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Juan Ignacio Martínez-Salamanca, C. Martínez Ballesteros y Joaquín Carballido Rodríguez.

Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Universidad Autónoma de Madrid. España.

Resumen.- El cáncer de próstata es el sexto cáncer más común en el mundo (en número de casos nuevos), el tercer cáncer más común en los hombres, y más común en hombres en Europa, América del Norte y algunas partes de África. La incidencia y mortalidad varían según las regiones geográficas. El riesgo de cáncer de próstata se incrementa en los afro-americanos, edad, antecedentes familiares y otros factores como la dieta. Sin embargo, y a diferencia de otros tipos de cáncer comunes, como el de pulmón y el de mama, las causas del cáncer de próstata no se conocen bien. La introducción de antígeno prostático específico (PSA) provocó un enorme impacto en la incidencia de cáncer de próstata, que aumentó en la década de 1990 y actualmente está a niveles de detección pre-PSA. El despistaje del PSA ha

provocado un cambio en el patrón de la enfermedad a una etapa anterior, pero no a menor grado. A pesar de que conocemos poco de sus causas, en los últimos 10 años el interés en y los fondos para la investigación del cáncer de próstata ha aumentado y se han identificado varios prometedores modificadores del riesgo, por ejemplo, la predisposición genética, las concentraciones del factor de crecimiento insulínico (IGF), y el consumo de licopeno.

Palabras clave: Cáncer próstata. Incidencia. Mortalidad. Factores de riesgo.

Summary.- Prostate cancer is the sixth most common cancer in the world (in the number of new cases), the third most common cancer in men, and the most common cancer in men in Europe, North America, and some parts of Africa. Different geographical regions have varying incidence and mortality. The risk of prostate cancer is increased by African-American ethnicity, increasing age, positive family history, and other factors such as diet. Nonetheless, the causes of prostate cancer are not well understood compared with other common cancers like lung and breast cancer. The introduction of prostate-specific antigen (PSA) screening made an enormous impact on the incidence of prostate cancer, which increased in the early 1990s and is currently down to pre-PSA screening levels. Screening has caused a change in pattern of disease to an earlier stage but not lower grade. Yet we know little about what causes this disease, in the past 10 years interest in and funding for prostate cancer research have increased and several promising risk modifiers have been identified—eg, genetic predisposition, insulin growth factor (IGF) concentrations, and lycopene consumption.

Keywords: Prostate cancer. Incidence. Epidemiology. Mortality. Risk factors.



CORRESPONDENCIA

Juan Ignacio Martínez-Salamanca
Hospital Universitario Puerta de Hierro-
Majadahonda
Av. Manuel de Falla, sn
28222 Majadahonda. Madrid (España)

jjims09@me.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata (CP) es el tercer tumor más frecuente entre los hombres de los países desarrollados y el sexto más común en el mundo. En Estados Unidos el CP es el más diagnosticado y es la segunda causa de muerte por cáncer después del de pulmón. La incidencia del CP es más alta en Estados Unidos, (especialmente entre varones afro-americanos), Europa y algunos países de África, y, más baja en China y países asiáticos (1). La introducción del despistaje mediante el uso del antígeno específico de la próstata (PSA), provocó un tremendo impacto en la incidencia de este tipo de tumor, que se incrementó en los últimos años de la década de 1980, pero actualmente ha descendido a niveles pre-PSA. Este descenso se produjo entre todos los grupos raciales y étnicos. Entre 2000 y 2006, la bajada en la tasa de muerte por cáncer de próstata fue de un 2,4% anual aproximadamente, lo que puede reflejar la reciente estabilización del despistaje con PSA, resultando en un descenso en la detección o un reducido número de casos sin diagnosticar (2-5). Se estima que en el 2010 se diagnosticó CP a aproximadamente 217.730 hombres en los Estados Unidos, y que se produjeron alrededor de 32.050 muertes a causa de esta enfermedad (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Las variaciones en el reparto étnico/geográfico de la incidencia del cáncer de próstata pueden ser debidas a predisposición genética, diferencias en la dieta, variación en la calidad de la asistencia sanitaria, deficiencias en los registros del cáncer o a múltiples factores como la edad, etc. El cáncer de próstata es una enfermedad relacionada con la edad avanzada y es muy poco frecuente que aparezca antes de los 40 años, pero, sin embargo, es bastante común que surja por encima de los 65. Se estima que hacia el año 2030, con un incremento en la proporción de población por encima de los 65 años de 12,4% a 19,6%, el número de casos de CP se cuadruplicará (6). En Estados Unidos, en los últimos años se han dedicado más fondos para investigar la etiología del cáncer de próstata, lo que esperamos que contribuya a idear nuevas estrategias para su prevención (7).

Epidemiología en España

En España, en términos de mortalidad absoluta, los tumores más importantes en los hombres fueron el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el de próstata, con 16.859, 7.703 y 5.409 muertes

respectivamente en el año 2006. España ocupó una situación intermedia entre los países europeos ese mismo año, para la mortalidad causada por cuatro de los tumores más importantes en hombres (estómago, colón y recto, pulmón, y próstata).

La mortalidad total por cáncer sufrió durante el periodo 1997-2006, un descenso del 1,3% anual, debido principalmente a la clara disminución de la mortalidad en cuatro de los cinco tipos de tumores que producen el mayor número de muertes: pulmón, próstata, vejiga y estómago. Para otras localizaciones se observa la tendencia inversa, es decir, un ligero aumento de la mortalidad, de forma que la interpretación del descenso de la mortalidad total debe hacerse de forma cautelosa, ya que la tendencia total es la resultante de las tendencias de cada uno de los tumores y pueden tener sentidos opuestos. Los cinco tumores responsables de más muertes fueron el cáncer de pulmón, el colorrectal, el de próstata, el de vejiga, y el de estómago y, excepto la mortalidad por cáncer de colon y recto que se mantuvo estable, la mortalidad para el resto de los tumores disminuyó de forma significativa. Estos patrones de mortalidad son parecidos en el resto de países europeos.

Los tumores más frecuentes en los registros de Albacete, País Vasco, Canarias, Cuenca, Gerona y Navarra fue el CP, y en el resto (Asturias, Granada, Murcia y Zaragoza) el cáncer de pulmón. Estos dos tipos de cáncer, además del cáncer de vejiga constituyen los tres tumores más frecuentes en todos los registros españoles puesto que suponen entre el 55,6 y el 62% del total (8).

Supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en España y en Europa

Para conocer la supervivencia de los pacientes con cáncer en Europa se han desarrollado los proyectos EURO CARE-1, 2 y 3 que han supuesto el seguimiento de todos los casos, incluidos en los registros poblacionales de cáncer, de los países europeos participantes e informan de la supervivencia global de los pacientes oncológicos.

El estudio EURO CARE-3 analiza la supervivencia de 1.815.584 pacientes adultos diagnosticados de cáncer entre los años 1990 y 1994 en 22 países europeos. Los Registros poblacionales españoles que han participado en este proyecto son los de País Vasco, Navarra, Tarragona, Mallorca, Murcia y Granada que aportan 3.635 pacientes.

Según EURO CARE-3 la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CP en España es del

86% al año del diagnóstico (IC 95%: 84,7-87,4) y del 65,5% a los 5 años (IC 95%: 63-68) (9). Esta supervivencia ha mejorado respecto a los datos aportados por el estudio EURO-CARE-2 que determinaba una supervivencia para los pacientes diagnosticados de CP en España entre los años 1985-1989 del 83% al año del diagnóstico y el 54% a los cinco años (IC 95%: 51-58) (10). La determinación del PSA desde principios de los años 90 y el hallazgo casual de tumores prostáticos en el análisis anatomopatológico de tejidos procedentes de resecciones transuretrales realizadas a pacientes diagnosticados de hipertrofia benigna de próstata (en el estudio realizado por Herranz y cols., (11) hasta un 12% de los cánceres de próstata se diagnosticaron de forma incidental debido a cirugía prostática y en un estudio realizado en el Área 8 de la Comunidad de Madrid (12) se encontraron un 36,9% de cánceres prostáticos incidentales) han ocasionado, por una parte, un aumento de la incidencia de CP, pero también una mejora de la supervivencia al tratarse de tumores localizados y con mejor pronóstico (13).

FACTORES DE RIESGO

Edad

El envejecimiento aumenta el riesgo de CP. El CP es raro en hombres menores de 40 años de edad, pero, muy común en los de más de 65 años, que representan el 70% de los casos en Estados Unidos (14). El riesgo de verse afectado es 1:6. El riesgo varía con la edad, siendo del 13,7% para el grupo de edad 60-79 años, 2,2% para los mayores de 40 a 59, y 0,005% en los menores de 39 años. La probabilidad de encontrar CP cuando se realizan autopsias en hombres fallecidos es mucho mayor, alrededor del 20% entre los de edades de 50 y 60 años y aumenta hasta un 50% en hombres entre 70 y 80. El riesgo de tener evidencia patológica de CP en un hombre de 50 años de edad es del 42%, el riesgo de que se convierta en clínicamente significativa del 9,5%, y el riesgo de mortalidad del 2,9%, lo que indica un alto grado de prevalencia de la enfermedad sub-clínica (15).

Raza

Los asiáticos tienen los índices más bajos de incidencia de CP, alrededor de 107,2 por 100.000 habitantes, los hispanos tienen una tasa un poco mayor de 127,6 por 100.000 habitantes, los caucásicos 172,9 por 100.000, y los afroamericanos tienen las mayores tasas: 275,3 por cada 100.000, cerca del 60% más alto que los caucásicos. Los índices de

muerte por CP también varían entre los diferentes etnias, con datos de 1992-1999 que muestran que los afro-americanos tienen un índice cinco veces más alto que los asiáticos, tres veces más alto que los hispanos, y dos veces más que los caucásicos. Los afro-americanos tienen mayor probabilidad de presentar enfermedad avanzada que los blancos según los resultados del programa "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, pero no existe diferencia en el grado (16). La supervivencia a cinco años para los afro-americanos ha mejorado en los últimos 30 años, pero mucho menos que en los caucásicos, 93% frente al 98% (17).

Factores Genéticos

La distribución del CP en la familia puede ser debido a la susceptibilidad genética, la exposición a factores ambientales comunes, o pura casualidad ya que la prevalencia de este tumor es muy alta. El 10-15% de los pacientes con CP (de cualquier etnia) tienen como mínimo un familiar que también está afectado (18, 19), y los familiares de primer grado de pacientes tienen un doble o incluso triple mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Por otra parte, el riesgo de desarrollar CP en los familiares aumenta con un incremento en el número de personas afectadas en la familia y con una disminución en la edad de diagnóstico del caso de próstata inicial. Los hombres que tienen un hermano que tiene CP son más propensos a desarrollar esta enfermedad que aquellos que sólo tienen el padre afectado, lo que sugiere que la enfermedad es recesiva o ligada al cromosoma X (20).

La tasa de concordancia ha sido comparada entre gemelos monocigóticos y dicigóticos, por lo que es posible valorar factores genéticos y ambientales. Este tipo de estudios en los países nórdicos (21, 22), y Estados Unidos (23), muestran de forma consistente una tasa de concordancia alta en los gemelos monocigóticos. En un meta-análisis de tres registros dobles en Suecia, Dinamarca y Finlandia (22), la heredabilidad estimada para el cáncer de próstata fue del 42%, la más alta de todos los cánceres estudiados. Los resultados de varios análisis de segregación (24-27) de los caucásicos que viven en Australia, Suecia y Estados Unidos apoyan a la herencia autosómica dominante de un gen de alto riesgo. Sin embargo, la frecuencia estimada de los genes fue entre 0,15% y 1,7% y la penetrancia entre el 63% y el 85% de un gen de alto riesgo. En un estudio (27), la evidencia de una herencia dominante provenía sobre todo de los hombres diagnosticados con CP menores de 60 años de edad, con

poca evidencia de factores hereditarios en hombres diagnosticados con esta enfermedad después de los 70 años.

El análisis de vinculación (28-33), basado en scanners de todo el genoma ha mapeado loci de susceptibilidad para el CP en los cromosomas 1, X, 20, 17, y 8. En 1996, la enfermedad se asignó por primera vez al loci HPC1 en el brazo largo del cromosoma 1 en 91 familias de alto riesgo de Suecia y Estados Unidos (28). En las familias con cáncer de próstata vinculado, las características principales fueron que la enfermedad se desarrolló a temprana edad (<65 años), afectó a cinco o más miembros de la familia, y duró dos generaciones (34). La vinculación del CP a este gen ha sido confirmado por algunos (35, 36), pero no por todos los investigadores (37, 38). Debido a que estos hallazgos son discrepantes, el International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG) realizó un meta-análisis combinado en 772 familias con CP hereditario.

Sus resultados mostraron una débil evidencia de vinculación en el 6% de las familias (39), pero el grupo de familias que cumplían los criterios de vinculación HPC1 tenían una gran evidencia de vinculación. Se publicó que las mutaciones de la línea germinal en el gen RNASEL en la región HPC1 segregaban con cáncer de próstata en dos familias de alto riesgo (40). El gen RNASEL regula la proliferación y la apoptosis de las células a través de la vía 2-5^a regulada por interferón y se ha sugerido como un gen supresor de tumores. Por lo tanto, este gen es un fuerte candidato para ser el primer gen de susceptibilidad genética en el CP. Sin embargo, las mutaciones en este gen explica muy pocos casos de segregación de CP en las familias y, por tanto este hallazgo debe ser confirmado. La confirmación de otros loci también ha sido problemática y refleja la dificultad de identificar genes de susceptibilidad en enfermedades complejas comunes (41).

Incluso si se identificaran varios genes altamente penetrantes en CP, sólo explican una pequeña proporción de la agregación familiar y de la susceptibilidad genética de esta enfermedad. El gran efecto de los genes en el CP sugerido por estudios en gemelos (21-23) podría también justificarse por polimorfismos en importantes genes para el desarrollo y función de la próstata (42, 43), lo que podría resultar en diferencias funcionales cuantitativas y cualitativas en la expresión de proteínas en la fisiología del tejido sano. Del mismo modo, son candidatos obvios los polimorfismos en los genes que regulan el metabolismo de los andrógenos, los metabolitos del estrés oxidativo de la apoptosis. Los

investigadores de varios estudios (39, 44, 45), han publicado sobre importantes asociaciones entre CP y los polimorfismos, lo que sugiere una modificación del riesgo. Los polimorfismos más estudiados se encuentran en el receptor androgénico (39, 44-46), receptor vitamina D, CYP17 (17 α -hidroxilasa) (47, 48), SRD5A2 (5 α -reductasa) (49, 50), y eELAC/HPC2 (51-53) en el exón 1 del gen receptor de andrógenos, que tiene dos tres repeticiones de nucleótidos (CAG y GGC), variantes que afectan a la transcripción y la activación de este gen (54). En un estudio de 49 pacientes con CP (55), los pacientes con menos de 22 repeticiones de CAG tenían tres veces mayor riesgo comparados con aquellos con más de 22 repeticiones. Este informe dió lugar a la publicación de casi 20 estudios más sobre las repeticiones de CAG asociadas con esta neoplasia.

Desafortunadamente, pocos estudios han confirmado este hallazgo y la mayoría eran muy pequeños (100-300 pacientes) y no tenían el potencial estadístico para detectar modificaciones pequeñas a moderadas (20-50%) en el riesgo. De los que confirmaron la asociación, la mayoría eran sólo de confirmación en el análisis de subgrupos. Las investigaciones de la asociación de polimorfismos genéticos no han podido explicar el gran efecto genético sugerido por los estudios epidemiológicos. Estudios más amplios (2000-10.000 pacientes) que utilicen el incrementado conocimiento del genoma humano y tengan capacidad de genotipar polimorfismos de nucleótido único en laboratorios de alto rendimiento, es probable que puedan identificar varias importantes variantes genéticas que afectan el riesgo de CP.

Factores Familiares

Hay un aumento en la incidencia de CP en personas con antecedentes de cáncer de próstata en su familia-aproximadamente de dos a cuatro veces mayor que en las poblaciones control. Las personas con antecedentes familiares de CP tienden a ser diagnosticados de la enfermedad seis o siete años antes que los del grupo control (56).

Se estima que la historia familiar y los factores hereditarios serán importantes entre el 5% y el 10% de todos los casos, y el 40% de esos tumores se diagnosticaran por debajo de la edad de 55 años. Los factores responsables pueden ser una genética heredada o la exposición a un factor medio ambiental similar, o simplemente puede ser que, dado que es una enfermedad común se deba a la casualidad.

Dieta

Se ha demostrado por estudios antomopatológicos y migratorios que algunos promotores ambientales de última etapa desempeñan un papel importante en el desarrollo clínico del CP. Se demostró que la incidencia aumenta en los hombres japoneses que emigraron a Estados Unidos, y que se debe al cambio en sus hábitos alimentarios, y el riesgo fue mayor cuando llegaron a una edad joven (57, 58). Algunos estudios han demostrado que el riesgo de CP se correlaciona con la ingesta de contenido de grasa en la dieta, el consumo de productos lácteos, y el consumo de carne roja, y esta relación es válida en las diferentes razas (59). La alfa metil coenzima-m-reductasa es una enzima que juega una parte importante en la peroxidación de los ácidos grasos de cadena ramificada, los cuales están presentes en grandes cantidades en la carne y los productos lácteos. Esta enzima está sobre-regulada en pacientes con CP en comparación con los controles (1). El peróxido de hidrógeno producido puede dañar la estructura genética de los componentes de la próstata, aumentando el riesgo de cáncer.

El consumo de productos de soja que contiene isoflavonas pueden ser la causa de la reducción del riesgo de CP en Japón. Los componentes son genistina y daidzina. El mecanismo de acción de estas isoflavonas demostrado en algunos estudios experimentales es la inhibición de las enzimas de la tirosina cinasa, que juegan un papel importante en la proliferación celular y la angiogénesis (60). Otro mecanismo atribuido es la disminución de los niveles de andrógenos y el aumento de la hormona sexual globulina vinculante.

El factor de crecimiento (IGF), similar a la insulina es otro agente que puede jugar un papel en el riesgo creciente de CP. Las dietas ricas en grasas y calorías puede provocar la liberación de hormonas del crecimiento e insulina, que a su vez provocan la liberación de IGF, que puede disminuir la apoptosis de las células y aumentar la proliferación celular. Los estudios han demostrado un aumento en el riesgo de CP entre 1,7 a 4,3 veces en personas con niveles más altos de IGF-161 (62).

Varios estudios han puesto de manifiesto que el riesgo de CP se reduce en las personas que consumen tomates en su dieta. La salsa de tomate contiene un antioxidante llamado licopeno y el riesgo de CP se redujo un 16% en comparación con aquellos que no consumen salsa de tomate (63, 64). Un estudio también mostró una disminución en los niveles de PSA y el aumento de los niveles séricos de licopeno en aquellos que tomaron salsa de tomate

un par de semanas antes de la prostatectomía radical.

El selenio y la vitamina E son otros micronutrientes que están siendo estudiado que han mostrado reducción del riesgo de CP (65). En un estudio en el que los pacientes recibieron selenio, después de 4,5 años de seguimiento, la disminución de la incidencia del CP fue de un 66% en comparación con placebo. Del mismo modo, en un estudio de quimioprevención escandinavo, los pacientes que recibieron vitamina E y beta caroteno (66), tuvieron un 40% de disminución en la incidencia y la mortalidad por CP en comparación con los controles (67, 68).

Hormonas y otros factores de riesgo

Los andrógenos tienen un papel importante, tanto el desarrollo como en el crecimiento de la próstata y en el tratamiento del CP, Charles Huggins recibió un premio Nobel en 1941 por su fundamental trabajo en el área (69). Se ha demostrado que los hombres a los que se les ha extirpado los testículos antes de la pubertad y aquellos que tienen errores innatos del metabolismo de los andrógenos no desarrollan CP, indicando la importancia de los andrógenos en el crecimiento y diferenciación de la próstata (70). La 5 α -reductasa es una enzima que convierte la testosterona en dihidrotestosterona, que actúa sobre las células epiteliales prostáticas. El finasteride y el dutasteride son fármacos que inhibe la enzima y ha demostrado ser valioso al causar la contracción de la próstata en la hiperplasia benigna de próstata. Los estudios han demostrado que también reduce el riesgo de CP (71). La privación androgénica con antiandrógenos como la flutamida y agonistas LHRH es un tratamiento establecido en el CP avanzado.

Algunos estudios, como los estudios de prevención del cáncer han demostrado que cuando el índice de masa corporal (IMC) aumenta, el riesgo de CP aumenta. El riesgo ha sido de hasta un 34% mayor en aquellos con un IMC en el rango de 35 a 39,9 en comparación con controles con IMC normal (72). Los datos del Estudio de Framingham han demostrado que la mayor masa ósea puede ser un factor de riesgo para el CP, con un aumento en el riesgo que se aproxima del 60% a 90% (73). Por otra parte, los datos del "Physicians' Health Study" han mostrado que cuanto mayor es la cantidad de consumo de calcio, mayor es el riesgo de CP (74).

El resumen de los estudios de factores tales como la clase social, el tabaquismo (75), el consumo de alcohol (76), la actividad física y sexual (77, 78) y la vasectomía (79), es que ninguno de ellos mostró

una relación con el riesgo de CP, aunque algunos estudios han mostrado incremento en el riesgo de CP con un aumento en el número de parejas sexuales (80). Existe un aumento en el cociente de probabilidad de 1,57 para el CP en los que tuvieron prostatitis (81, 82).

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y ** lectura fundamental)

- **1. Gronberg H: Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859-864.
- *2. Jemal A, Siegel R, Xu J et al: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.
3. Espy DK, Wu XC, Swan J et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007; 110: 2119-2152.
4. Farwell WR, Linder JA, Jha AK: Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2497-2502.
5. Jemal A, Clegg LX, Ward E et al: Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004; 101: 3-27.
6. Lunenfeld B: The ageing male: demographics and challenges. *World J Urol* 2002; 20: 11-16.
7. Kumar, R.J., Barqawi, A.B., Crawford, D.E.: Epidemiology of Prostate Cancer. *US Oncology Review* 2004; 1-6.
- *8. Granado de la Orden, S., Saá Requejo, C., Quintás Viqueira,.: Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urológicas Españolas* 2006; 30 (6): 574-582.
9. Sant M, Aareleid T, Berrino F et al: EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v61-118.
- *10. Berrino, F., Capocaccia, R., Estève, J., Gatta, G., Hakulinen, T., Micheli, A., y cols.: Survival of cancer patients in Europe: the EUROCARE-2 Study. IARC Scientific Publications, No 151 1999 Lyon; .
- *11. Herranz, F., Arias, F., Arrizabalaga, M., Calahorra, F.J., Carballido, J., Diz, R., y cols.: El cáncer de próstata en la Comunidad de Madrid en el año 2000. II- Presentación y diagnóstico. *Actas Urol Esp* 2003; 27 (5): 335-344.
12. Arrizabalaga Moreno, M., García González, J.I., Díez Rodríguez, J.M. y cols.: Indicadores epidemiológicos del adenocarcinoma de próstata. Resultados sobre 436 pacientes. *Actas Urol Esp* 1997; 21: 852-861.
13. Evans HS, Moller H: Recent trends in prostate cancer incidence and mortality in southeast England. *Eur Urol* 2003; 43: 337-341.
14. Jemal A, Murray T, Samuels A et al: Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
15. Scher, H.I., Issac, J. T., Zelefsky, M. J.: Prostate Cancer. In: *Clinical Oncology*, 2nd ed. Edited by Abeloff, M.D., Armitage, J.O., Lichter, A.S., New York: Churchill Livingstone.
16. Clegg LX, Li FP, Hankey BF et al: Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1985-1993.
17. Bianco FJ, Jr, Wood DP, Jr, Grignon DJ et al: Prostate cancer stage shift has eliminated the gap in disease-free survival in black and white American men after radical prostatectomy. *J Urol* 2002; 168: 479-482.
18. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN et al: Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 732-740.
19. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM et al: Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer* 1995; 60: 361-364.
20. Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN et al: Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med* 1995; 1: 827-829.
21. Gronberg H, Damber L, Damber JE: Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994; 152: 1484-7; discussion 1487-9.
22. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al: Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
23. Page WF, Braun MM, Partin AW et al: Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997; 33: 240-245.
- *24. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD et al: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 3367-3371.
25. Gronberg H, Damber L, Damber JE et al: Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 552-557.
26. Cui J, Staples MP, Hopper JL et al: Segregation analyses of 1,476 population-based Australian families affected by prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1207-1218.
27. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML et al: Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425-1438.
28. Smith JR, Freije D, Carpten JD et al: Major sus-

- ceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science* 1996; 274: 1371-1374.
29. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A et al: Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-1424.
 30. Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA et al: Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 776-787.
 31. Berry R, Schroeder JJ, French AJ et al: Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 82-91.
 32. Suarez BK, Lin J, Burmester JK et al: A genome screen of multiplex sibships with prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 933-944.
 33. Xu J, Zheng SL, Hawkins GA et al: Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22-23. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 341-350.
 34. Gronberg H, Xu J, Smith JR et al: Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997; 57: 4707-4709.
 35. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E et al: Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 955-959.
 36. Neuhausen SL, Farnham JM, Kort E et al: Prostate cancer susceptibility locus HPC1 in Utah high-risk pedigrees. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2437-2442.
 37. Eeles RA, Durocher F, Edwards S et al: Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 653-658.
 38. Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L et al: Linkage analysis of 150 high-risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet Epidemiol* 2000; 18: 251-275.
 39. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 3320-3323.
 40. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S et al: Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002; 30: 181-184.
 41. Ostrander EA, Stanford JL: Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1367-1375.
 - *42. Lander ES: The new genomics: global views of biology. *Science* 1996; 274: 536-539.
 - *43. Ponder BA: Cancer genetics. *Nature* 2001; 411: 336-341.
 44. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA et al: Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet* 2002; 110: 122-129.
 45. Lange EM, Chen H, Brierley K et al: The polymorphic exon 1 androgen receptor CAG repeat in men with a potential inherited predisposition to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 439-442.
 46. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M et al: Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997; 57: 1194-1198.
 47. Nam RK, Toi A, Vesprini D et al: V89L polymorphism of type-2, 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology* 2001; 57: 199-204.
 48. Mononen N, Ikonen T, Syrjakoski K et al: A missense substitution A49T in the steroid 5-alpha-reductase gene (SRD5A2) is not associated with prostate cancer in Finland. *Br J Cancer* 2001; 84: 1344-1347.
 49. Chang B, Zheng SL, Isaacs SD et al: Linkage and association of CYP17 gene in hereditary and sporadic prostate cancer. *Int J Cancer* 2001; 95: 354-359.
 50. Haiman CA, Stampfer MJ, Giovannucci E et al: The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 743-748.
 51. Rebbeck TR, Walker AH, Zeigler-Johnson C et al: Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1014-1019.
 52. Xu J, Zheng SL, Carpten JD et al: Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 901-911.
 53. Coughlin SS, Hall IJ: A review of genetic polymorphisms and prostate cancer risk. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 182-196.
 54. Tut TG, Ghadessy FJ, Trifiro MA et al: Long polyglutamine tracts in the androgen receptor are associated with reduced trans-activation, impaired sperm production, and male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3777-3782.
 55. Irvine RA, Yu MC, Ross RK et al: The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1937-1940.
 56. Bratt O: Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906-913.
 57. Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L et al: Dietary fat

- and prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: S19-24.
58. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L et al: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966.
- *59. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH et al: Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661.
60. Shirai T, Asamoto M, Takahashi S et al: Diet and prostate cancer. *Toxicology* 2002; 181-182: 89-94.
61. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E et al: Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-566.
62. Stattin P, Bylund A, Rinaldi S et al: Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1910-1917.
63. Miller EC, Giovannucci E, Erdman JW, Jr et al: Tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *Urol Clin North Am* 2002; 29: 83-93.
64. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA et al: A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-1579.
65. Klein EA: Selenium: epidemiology and basic science. *J Urol* 2004; 171: S50-3; discussion S53.
66. Kristal AR: Vitamin A, retinoids and carotenoids as chemopreventive agents for prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: S54-8; discussion S58.
- *67. Clark LC, Combs GF, Jr, Turnbull BW et al: Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1957-1963.
- *68. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J 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: 440-446.
69. Huggins, C., Hodges, C.V.: Studies on prostate cancer, effect of castration, of estrogen and of androgen injection of serum phosphates in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-297.
70. Haas GP, Sakr WA: Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 1997; 47: 273-287.
- *71. Hsing AW: Hormones and prostate cancer: what's next?. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 42-58.
72. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
73. Zhang Y, Kiel DP, Ellison RC et al: Bone mass and the risk of prostate cancer: the Framingham Study. *Am J Med* 2002; 113: 734-739.
74. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J et al: Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 549-554.
75. Hickey K, Do KA, Green A: Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 115-125.
76. Dennis LK, Hayes RB: Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 110-114.
77. Lee IM, Sesso HD, Chen JJ et al: Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer?. *Epidemiol Rev* 2001; 23: 132-137.
78. Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ et al: Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 1578-1586.
79. Peterson HB, Howards SS: Vasectomy and prostate cancer: the evidence to date. *Fertil Steril* 1998; 70: 201-203.
80. Rosenblatt KA, Wicklund KG, Stanford JL: Sexual factors and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1152-1158.
81. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC: Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 78-83.
82. Platz EA, De Marzo AM: Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: S36-40.