

Ali vemo, koliko je raka prostate v Sloveniji in kaj vpliva na razvoj te bolezni?

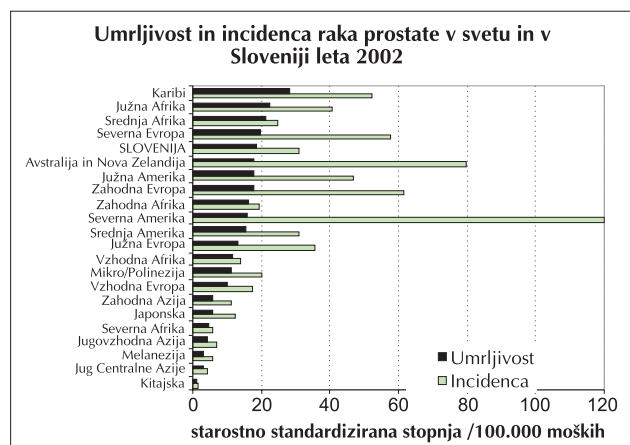
Vera Pompe-Kirn in Maja Primic-Žakelj

Zadnji obsežnejši epidemiološki pregled raka prostate v Sloveniji in do takrat znanih zaščitnih in nevarnostnih dejavnikov sva pripravili pred osmimi leti za 12. onkološki vikend (1); nekaj novejših podatkov je bilo objavljenih tudi v Onkologiji, v komentarju dr. Kraglja o podatkih, kakšno je preživetje bolnikov s to boleznijo v Sloveniji (2).

Razširjenost raka prostate v svetu

Po ocenah Mednarodne agencije za raziskovanje raka za leto 2002 je bil rak prostate (RP) s 679.000 novimi primeri in 11,7-odstotnim deležem drugi najpogostejši rak pri moških v svetu. Večji (19 %), je njegov delež v razvitih deželah sveta z dolgo pričakovano življenjsko dobo (tam je RP med raki pri moških že nekaj let na prvem mestu), manjši (5,3 %) pa v deželah v razvoju (3). V zadnjih letih je na registrirano incidenco RP vplivalo presejanje moških s testom PSA. Tako je v deželah z dolgoletno uporabo tega testa incidenca zelo velika (124,8/100.000). Ker je raba testa PSA po svetu različno pogosta, za primerjavo ogroženosti posameznih populacij priporočajo umrljivost zaradi RP.

V GLOBOCAN-u (3) so razdelili svet na 20 območij. Slovenijo so v tej razporeditvi šteli v južno Evropo (3). Ob upoštevanju podatkov starostno prilagojene umrljivosti so se kot zelo ogrožena izkazala območja Karibov, južne in centralne Afrike, zahodne in severne Evrope, Avstralije z Novo Zelandijo ter Južne in Severne Amerike, kot najmanj ogrožena pa jugovzhodna Azija in severna Afrika (slika 1). Razlika v umrljivosti med Korejo in ZDA je 16-kratna (po



Slika 1.

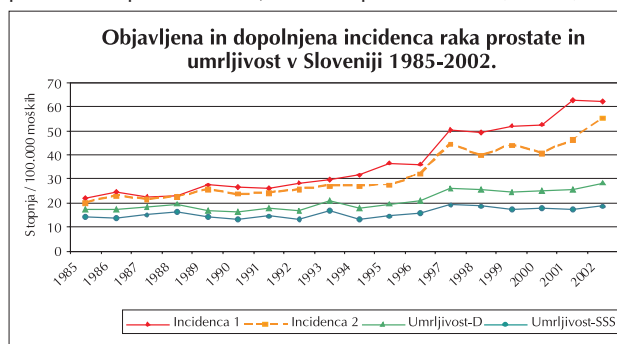
incidenci pa celo 80-kratna). Še posebno ogroženi, z največjo incidenco in umrljivostjo na svetu, so temnopolti prebivalci ZDA, pri njih je tveganje, da umrejo za rakom prostate, za 60 % večje kot pri belcih (4,72 % v primerjavi z 2,86 %) (4).

Incidenca v ZDA že upada, v večini dežel po svetu pa še narašča, tako da za leto 2010 pričakujejo že skoraj 900.000 novih primerov. V ZDA, Avstraliji in nekaterih evropskih državah upada tudi umrljivost zaradi RP. Utemeljujejo jo z manjšim odstotkom razsejane bolezni ob diagnozi (3).

Študije migrantov v ZDA so pokazale, da se incidenca imigrantov iz Azije sicer veča, še vedno pa je manjša od tiste pri belcih. Različna rasna obremenjenost in kopičenje bolezni v družinah sta v zadnjih letih vzpodbudili številne genske raziskave.

Razširjenost raka prostate v Sloveniji

Incidenca raka prostate je bila vsa leta nekoliko večja od tiste, ki je bila objavljena v rednih letnih poročilih Registra raka za Slovenijo (Registra) (5), saj so iz nekaterih bolnišnic prijavnice prihajale z veliko zamudo. Razlika se je začela povečevati po letu 1994, še zlasti po letu 1998 (slika 2).



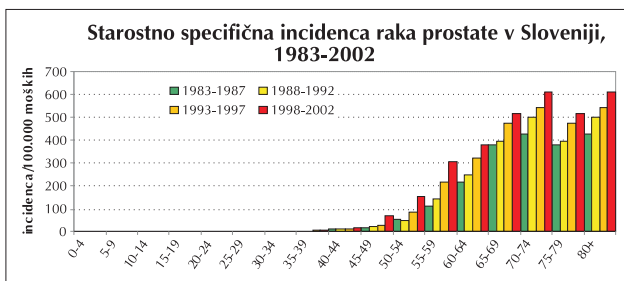
Slika 2. Incidenca-1: incidenčna stopnja, objavljena v letnih poročilih
Incidenca-2: incidenčna stopnja po stanju podatkovne baze Registra junija 2005
Umrlijivost-D: dejanska stopnja umrljivosti
Umrlijivost-SSS: Starostno standardizirana stopnja umrljivosti (standard: svetovno prebivalstvo)

Ko smo leta 2004 pričeli natančneje iskati vzroke za te razlike, se je izkazalo, da so urologi v nekaterih večjih bolnišnicah »pozabili« prijavitelj bolnike, pri katerih so odkrili in zdravili bolezen ambulantno; z zamudo so namreč prijavljali le hospitalizirane bolnike. Če ambulantno zdravljeni bolniki ne umrejo zaradi raka oz. diagnoza rak prostate ni osnovni vzrok smrti, Register tudi na podlagi zdravniškega poročila o vzroku smrti zanje ne more izvedeti, za njimi dodatno poizvedovati in jih vključiti v podatkovno bazo. Ti primeri bolezni so za državno spremljanje incidence popolnoma izgubljeni. Zaradi vsega navedenega je vrednotenje trenda incidence raka prostate tudi v Sloveniji težavno. Porast pa je po letu 1994 očitna in

spremlja širšo rabo testa PSA; domnevamo, da je še večja od registrirane in da gre na račun tistih bolnikov, ki jih le opazujejo ali zdravijo hormonsko. Incidenca leta 2002 je bila skoraj trikrat večja od tiste leta 1985, leta 2005 pa bo gotovo registriranih več kot v letnem poročilu za leto 2002 napovedanih 595 novih primerov (5); že danes imamo namreč v Registru 615 prijav za leto 2004.

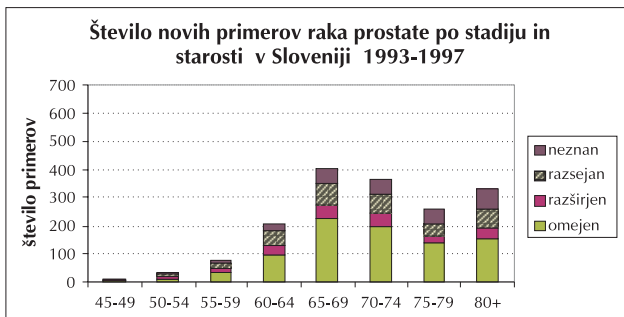
Tudi trend umrljivosti odraža slabše prijavljanje prognostično ugodnejših primerov. Po letu 1994 se umrljivost še zmerno povečuje (slika 2), kar pa pripisujemo predvsem staranju prebivalstva. Starostno standardizirana stopnja se namreč vsaj po letu 1997 ni večala (6).

Pri nobenem drugem raku incidenca s starostjo ne narašča tako strmo kot prav pri raku prostate. V zadnjem petletnem obdobju pa se je po pričakovanju tudi v Sloveniji zaradi večje rabe testa PSA najbolj povečala med 45. in 59. letom starosti (slika 3). Pred 45. letom starosti je rak prostate še

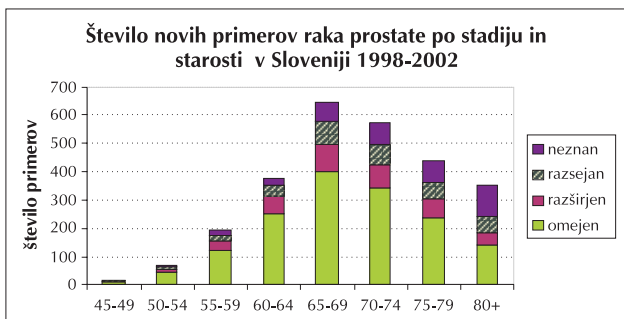


Slika 3.

vedno izjemno redek pojav. Kot drugod se je zaradi vse večje rabe testa PSA z večanjem incidence povečal delež omejene bolezni v vseh starostnih skupinah, najbolj pa pri starih 45–59 let (slika 4).



Slika 4 - a.



Slika 4 - b.

Pri pregledu podatkovne baze Registra za obdobje 2000–2002 smo med 1697 primeri RP ugotovili skoraj 10 % mikroskopsko nepotrjenih diagnoz, 18 % neopredeljenih karcinomov, 70 % adenokarcinomov, 4 primere prehodnoceličnega karcinoma, 2 mikrocelularna, 1 anaplastični in 1 neuroendokrini karcinom. V primerjavi z drugimi državami je pri nas odstotek neopredeljenih karcinomov velik. V zadnjem času smo ugotovili, da patologi ponekod ne napišejo podrobnejše opredelitve histološke vrste, če gre za adenokarcinom, saj menijo, da je taka diagnoza sama po sebi umevna, če ne napišejo drugače. Po navodilu v Registru pa se natančnejša opredelitev histološke vrste ne vpiše, če ni jasno določena, zato taki primeri po nepotrebem ostajajo neopredeljeni. Stopnja diferenciacije (gradus) je bila določena v 86 %, od tega v 11 % stopnja 1, v 36,4 % stopnja 2, v 36,6 % stopnja 3 in v 1,6 % stopnja 4. Javljanje tega podatka se je iz leta v leto izboljševalo (leta 2000 še v 79 %, leta 2002 pa že v 90 %). H kakovosti podatkov Registra pa bi vsekakor prispevalo upoštevanje enotnih smernic za pisanje histoloških diagnoz v vseh laboratorijih za patološko histologijo v Sloveniji (7).

Podatek o incidenci raka prostate po statističnih regijah leta 2002 je bil objavljen v zadnjem letnem poročilu Registra (5). Izstopa obremenitev pomurske regije. Podatek bi bil zanimiv, če bi vedeli, da velike razlike v pogostnosti niso le posledica že omenjenega kroničnega neprijavljanja večine ambulantno zdravljenih bolnikov v Sloveniji. Zato tudi iz preteklih objav podrobnejših zemljevidov tega raka po območjih nekdanjih občin (sedanjih upravnih enot) (8) težko sklepamo o večji ali manjši obremenitvi moških v različnih predelih Slovenije in še težje razmišljamo o možnih vzročnih dejavnikih tega pojava.

Novejša dognanja o etiologiji

V zadnjih letih je bilo v zvezi z nastankom in nadaljnjim razvojem raka prostate objavljeno veliko novih, predvsem genskih raziskav tako s področja rasne in dedne obremenjenosti kot tudi s področja zunanjih zaščitnih in nevarnostnih dejavnikov. V primerjavi s pljučnim rakom in rakom dojke pa je razumevanje razvoja tega raka še vedno zelo pomanjkljivo.

Starost in družinska obremenitev sta najbolj dognana dejavnika tveganja. Raziskovanje genov, odgovornih za dedno obremenitev s hormonsko odvisnim RP, je zapleteno, ker zahteva skupni pristop strokovnjakov različnih usmeritev in skriva vrsto pasti (9,10). Raziskave, ki ugotavljajo za RP odgovorne gene (susceptibility genes), so številne, potekajo predvsem v ZDA, na Švedskem in v Avstraliji. Raziskovalci navajajo, da je večina za RP odgovornih genov multipla, polimorfna in slabo penetrantna. Preučujejo in natančneje opredeljujejo gene, ki so odgovorni za sintezo testosterona in dihidrotestosterona: CYP17, SRD5A2 in gen, ki kodira androgeni receptor (AR) (11); mutacije teh genov stimulirajo proliferacijo celic v prostati neposredno s spremembo aktivnosti AR ali pa posredno z vplivom na sintezo androgenov. V zadnjem času preučujejo tudi gene, ki so vpleteni v potek vnetja (12). Raziskave za identifikacijo in

natančnejše opredeljevanje za RP odgovorne gene potekajo pri močno ogroženih družinah. Obstaja Mednarodni konzorcij za genetiko RP, ki raziskuje 1233 družin, znotraj teh pa še prav posebno tiste z velikim številom prizadetih članov ali pa če so ti zboleli razmeroma mladi (13).

Gen, od katerega si raziskovalci obetajo največ, je prav SRD5A2, ki je odgovoren za sintezo dihidrotestosterona v prostati. Preučevanje polimorfizma tega gena je pomembno v zvezi s finasteridom, inhibitorjem 5-alfa-reduktaze. Zelo verjetno je, da je preventivna učinkovitost finasterida odvisna prav od določenega polimorfizma tega gena pri posamezniku (11).

Na prirojeno gensko obremenitev za zdaj ne moremo vplivati, lahko pa bi v primarni preventivi RP koristno uporabili tako imenovane zunanje, zaščitne in nevarnostne dejavnike. Zato tudi v zadnjih letih zasledimo epidemiološke raziskave, ki v zvezi z RP preučujejo prehrano, telesno aktivnost, indeks telesne mase, poklicno izpostavljenost, pa tudi aspirin in spolne navade.

Tradicionalne epidemiološke študije s prehrabnimi vprašalniki se vse bolj umikajo molekularni epidemiologiji z zbiranjem krvnih vzorcev zdrave populacije in njenemu prospektivnemu sledenju. V zvezi z RP sta pomembni obdobji fetalnega razvoja in pubertete (10).

Raziskave v Avstraliji, ZDA in na Kitajskem so kot zaščitno živilo potrdile paradiznik in s paradiznikom pripravljene jedi (ob likopenu so kot antioksidanti verjetno pomembne še druge fitokemikalije), pa tudi olivno olje, sojo ter česen, por in čebulo (14,15,16). Na Kitajskem so v študiji primerov in kontrol ugotovili tudi zaščitno vlogo zelenega čaja, bučk in špinače (16,17).

Mleko in mlečni izdelki so dolgo veljali za nevarnostni dejavnik za RP. Novejša raziskava pa je natančneje kot nevarno opredelila le mleko z manj maščobe. Predvidevajo, da gre to predvsem na račun kalcija, kar je neugodno, saj prav to vrsto mleka in mlečnih izdelkov priporočajo za preventivo osteoporoze in raka debelega črevesa (18). V etiologiji RP naj bi imel svojo vlogo tudi vitamin D; preučujejo gen, odgovoren za receptor vitamina D. Polimorfizem tega gena naj bi bil vpleten v tveganje za nastanek RP. Izsledki raziskav pa so različni, izsledki zadnje avstralske študije niso prepričljivi (19). Nizka raven vitamina D utegne vplivati v pozni fazi karcinogeneze RP. Lahko je tudi posledica manjše izpostavljenosti UV-žarkom. Za supresijo krožečega vitamina D pa sta odgovorna kalcij in mleko (20). Schwartz ugotavlja, da je naše razumevanje vloge vitamina D v razvoju RP podobno razumevanju tega vitamina pri razvoju rahitisa (21). Pri obeh boleznih je ekološko opazovanje prehitelo dokaz v laboratoriju.

Selen je vpleten v več ključnih presnovnih procesov, ki so pomembni za zaščito proti oksidativni poškodbi in za regulacijo imunske sposobnosti; izkazalo se je, da proti RP deluje zaščitno. Še vedno pa je premalo dognan, da bi priporočali uživanje selena v preventivne namene (22). Izsledke znane študije ATBC (Alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study), v kateri so leta 1996 ugotovili, da se je v skupini moških, ki so jemali alfa-tokoferol, incidenca RP zmanjšala za 32%, še naprej preučujejo (23). V zadnji italijanski študiji pa so opozorili,

da je v zaščiti proti RP pomembna tudi primerna količina folatov v prehrani (24).

Pretirano pitje alkohola naj ne bi imelo večjega vpliva na razvoj RP, nakazuje se celo možen zaščitni vpliv zmerne količine rdečega vina (25). Preučevali so tudi kajenje, vendar RP ni uvrščen med kadilske rake (26).

Novejše raziskave preučujejo vpliv telesne aktivnosti in debelosti. Večja telesna aktivnost pri delu se je izkazala kot zaščitna (27), večja telesna aktivnost v prostem času pa je vplivala na zmanjšano tveganje za agresivno obliko RP. Telesna aktivnost vpliva na količino krožečega testosterona in inzulina, upočasnjuje napredovanje RP in zmanjšuje umrljivost zaradi RP (28).

Debelost odraslih ni pokazala večjega vpliva na incidenco RP, debelost v mladosti pa bi lahko bila povezana z zmanjšanim tveganjem za RP. V tem primeru gre za spremenjen profil spolnih hormonov v kritičnih razvojnih obdobjih, ki utegnejo vlivati na razvoj RP (29).

Ponovno preučevanje vazektomije na razvoj RP na Danskem je ovrгло sum njenega morebitnega vpliva (30). Obstaja pa hipoteza, da dolgotrajno jemanje aspirina in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil nekoliko zmanjšuje tveganje za razvoj RP (31).

RP pogosteje ugotavljajo v višjih družbeno-gospodarskih razredih in pri ločenih moških (32). V avstralski študiji primerov in kontrol so ugotovili negativno povezavo med številom ejakulacij v dvajsetih in tridesetih letih starosti ter incidenco RP (33).

V zadnji finski študiji FINJEM se poklicna izpostavljenost ni izkazala za tvegano za razvoj RP, podobne izsledke so dobili tudi na Nizozemskem (34, 35). Kadmij je laboratorijsko dokazan karcinogen za prostato, epidemiološke raziskave pa tudi v zadnjih osmih letih še niso dale prepričljivih izsledkov glede njegove vloge v razvoju RP pri človeku (36).

Sklep

V Sloveniji je obremenjenost z RP gotovo večja, kot sva jo po podatkih Registra predstavili v tem prispevku. Urologe in vse druge zdravnike, ki postavijo diagnozo raka prostate, sva zato želeli znova opozoriti, da je treba Registru prijaviti tudi vse nove, ambulantno zdravljene bolnike (to je zakonska obveznost!). Le tako bomo lahko realno vrednotili breme te bolezni in njeno razširjenost po Sloveniji. Tudi ocena preživetja bo realnejša, saj lahko tudi nepopolnemu prijavljanju prognostično ugodnih rakov v preteklosti pripišemo del slabšega preživetja naših bolnikov v primerjavi z drugimi evropskimi državami, ki so sodelovale v raziskavi EURO CARE-III (2). S popolnejšim prijavljanjem, upamo, bo primerjava z drugimi evropskimi državami v raziskavi EURO CARE-IV pokazala ugodnejšo sliko za Slovenijo.

Ne glede na to pa drži ugotovitev, da se incidenca v Sloveniji s širšo rabo testa PSA in daljšanjem pričakovane življenjske dobe moških veča. Zmerno se še veča umrljivost zaradi RP. Njeno zmanjšanje lahko pričakujemo ob zmanjšanju deleža bolnikov, odkritih z razsejano boleznijo.

Preprosto dejstvo, ki ga v praksi ni tako lahko uresničiti. Avtorji še vedno veliko razpravljajo o dilemah v zvezi s širše zastavljenim ali samo na družinsko obremenjene moške omejenim presejanjem s testom PSA in opozarjajo, da je treba moške seznaniti z vsemi znanimi prednostmi in slabostmi te preiskave ter z dejstvom, da so ob koncu znanega »Prostate Cancer Prevention Trial« tudi med moškimi z normalnim PSA izvidom ugotavljali karcinome z biopsijo (11). Prav genske raziskave so tiste, od katerih si trenutno največ obetajo za natančnejšo opredelitev tistih ogroženih moških, pri katerih bi bilo presejanje najbolj smiselno. Sicer pa prve izsledke randomiziranih študij, ki bodo odgovorile na vprašanje, ali presejanje dejansko zmanjšuje umrljivost zaradi RP, pričakujemo šele leta 2008 (37).

Najboljša strategija za zmanjšanje bremena katere koli bolezni pa je primarna preventiva. Napredek v njenem preučevanju so randomizirane klinične študije, ki preučujejo bioaktivne učinkovine, kot so selen, E-vitamin, izoflavoni soje, polifenoli zelenega čaja in dokserkalciferol (npr. študija SELECT) (11).

»Prostate Cancer Prevention Trial« se je končal že leta 2003 (38). Ugotovili so, da je jemanje finasterida zmanjšalo sedemletno obdobje prevalenco RP za 24,8 %, istočasno pa se je med novimi primeri zvečal odstotek karcinomov visokega gradusa (11,9 % v skupini finasterid in le 5 % v skupini placebo). Ista skupina strokovnjakov je pozneje z matematičnim modelom ugotavljala, da zmanjšanje incidence odtehta večji delež agresivnejših karcinomov (39). Glede širše rabe pa so zaradi nekaterih toksičnih učinkov še previdni, ker prava skupina moških, za katere bi bila taka kemopreventiva najprimernejša, še ni opredeljena.

Viri

- Marolt F, Budihna M, Lindtner J, Škrk J, Štabuc B, Zakotnik B, Žgajnar J (ured): Rak prostate. Parapareza onkološkega bolnika. 12. onkološki vikend, Laško 1997. Zbornik. Ljubljana, Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva; Zveza slovenskih društev za boj proti raku 1997, 25–45.
- Kragelj B. Rak prostate. *Onkologija* 2003, 7: 71–2.
- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5 Version 2.0. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Gilligan T. Social disparities and prostate cancer: mapping the gaps in our knowledge. *Cancer Causes and Control* 2005, 16: 45–53.
- Incidenca raka v Sloveniji 1985–2002. Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut, Ljubljana 1988–2005.
- WHO Regional Office for Europe. Health for all statistical database 2004. <http://hfabd.who.dk/hfa>.
- Golouh R, Bračko M, Frkovič-Grazio S et al. Standardizirani izvidi s področja kirurške patologije tumorjev. Onkološki inštitut, Ljubljana 1994:155 str.
- Incidenca raka v Sloveniji 1998. Register raka za Slovenijo. Onkološki inštitut, Ljubljana 2001.
- Gillanders EM, Xu J, Chang BL et al. Combined genome-wide scan for prostate cancer susceptibility genes. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1240–7.
- Hsing AW, Reichard JK, Stanczyk FZ. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions. *Prostate* 2002; 52: 213–35.
- Parnes HL, Thompson IM, Ford GL. Prevention of Hormone-Related Cancers: Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 368–377.
- Lindmark F, Zheng SL, Wiklund F et al. Interleukin-1 receptor antagonist haplotype associated with prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93: 393–7.
- Xu J, Dimitrov L, Chang BL et al. A combined genomewide linkage scan of 1,233 families for prostate cancer-susceptibility genes conducted by international consortium for prostate cancer genetics. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 219–29.
- Hodge AM, English DR, McCredie MR et al. Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15: 11–20.
- Campel JK, Canene-Adams K, Lindshled BL et al. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr* 2004; 134 (12 Suppl): 3486S–3492S.
- Jian L, Du CJ, Lee AH, Binns CW. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int J Cancer* 2004; 113: 1010–4.
- Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer* 2004; 108: 130–5.
- Tseng M, Breslow RA, Graubard BI, Ziegler RG. Dairy, calcium, and vitamin D intakes and prostate cancer risk in the National Examination Epidemiologic Follow-up Study cohort. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1147–54.
- Hayes VM, Severi G, Padilla EJ et al. Genetic variants in the vitamin D receptor gene and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 997–9.
- Giovanucci F. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16: 83–95.
- Schwartz GG. Vitamin D and epidemiology of prostate cancer. *Semin Dial* 2005; 18: 276–89.
- Klein EA. Selenium: epidemiology and basic science. *J Urol* 2004; 171: S50–3.
- Weinstein SJ, Wright ME, Pietinen P et al. Serum alpha-tocopherol and gamma-tocopherol in relation to prostate cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:396–9.
- Pelluchi C, Galeone C, Talamini R et al. Dietary folate and risk of prostate cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 944–8.
- Schoonen WM, Salinas CA, Klemeney LA, Stanford JL. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Int J Cancer* 2005; 113: 133–40.
- IARC Monograph Vol. 83: Evaluation of carcinogenic risk of chemicals on humans: Tobacco smoking and tobacco smoke. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004.
- Pierotti B, Altieri A, Talamini R et al. Lifetime physical activity and prostate cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 114: 693–642.
- Giovanucci F, Liu Y, Leitzmann MF et al. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1005–10.
- Robinson WR, Stevens J, Gammon MD, John EM. Obesity before age 30 years and risk of advanced prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1107–14.
- Lynge E. Prostate cancer is not increased in men with vasectomy in Denmark. *J Urol* 2002; 168: 488–90.

31. Jacobs EJ, Rodrigues C, Mondul AM et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 975–80.
32. Lund Nilssen TI, Johnsen R, Vatten LJ. Socio-economic and lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1358–63.
33. Giles GG, Severi G, English DR et al. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int.* 2003; 92: 211–6.
34. Boers D, Zeegers MP, Swaen GM et al. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer; a prospective cohort study. *Occup Environ Med* 2005; 62: 531–7.
35. Pukkala E, Guo J, Lindbohm ML et al. National job-exposure matrix in analyses of census-based estimates of occupational cancer risk. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31: 97–107. ■
36. Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Invest* 2005; 23: 256–63.
37. Postma R, Schroeder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 825–33.
38. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215–224.
39. Unger JM, Thompson IM, LeBlanc M et al. Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality. *Cancer* 2005; 103: 1376–80.