

# ETIOLOGIJA IN SMISELNOST ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA PROSTATE

*Maja Primic Žakelj*

## Uvod

Po več desetletjih, ko je bilo raziskovanje etiologije raka prostate v onkološki epidemiologiji v ozadju, postaja zanimanje za to bolezen vse večje, saj se število novih bolnikov v razvitem svetu vztrajno povečuje.

Rak in benigna hiperplazija prostate sta bolezni moških, predvsem po 50. letu starosti. Ker se življenjska doba povečuje, postaja rak prostate vedno večji javnozdravstveni problem. Število odkritih primerov pa se veča tudi zaradi boljšega odkrivanja in pogostejših operacij zaradi benigne hiperplazije prostate. Več kot 40-odstotni porast incidence v ZDA v zadnjih letih je posledica intenzivnejšega odkrivanja asimptomatskih primerov, t.j. presejanja (1).

S tem, ko se je povečalo število epidemioloških raziskav raka prostate, so se zastavila tudi številna nova vprašanja o razlogih za povečevanje incidence in njenem pomenu ter o možnostih za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti za tem rakom.

Zbolewnost in umrljivost za rakom prostate sta po svetu zelo različni. Menijo, da so temu vzrok tudi razlike v dejavnih iz okolja in načina življenja, predvsem prehrane. Na to kažejo raziskave med preseljenci. Pri moških, na primer, ki so se na Havaje in v ZDA priselili iz Japonske in Kitajske, se incidenca raka prostate v nekaj generacijah približa incidenci, ki velja za tam rojene moške (2). Izjemnega porasta incidence tega raka v zadnjih desetih letih v ZDA pa ni mogoče pripisati kakemu novemu nevarnostnemu dejavniku, pač pa intenzivnejšemu odkrivanju z določanjem specifičnega prostatičnega antigena (PSA).

## NEVARNOSTNI DEJAVNIKI

### Spolni hormoni

V etiologijo raka prostate so vpleteni spolni hormoni, vendar še ni pojasnjeno, kako. Epidemiološke raziskave, v katerih so skušali povezati raven serumskega testosterona z nevarnostjo raka prostate, niso pokazale bistvenih razlik med bolniki in zdravimi moškimi. Po vsej verjetnosti k nastanku raka prispevajo spremembe v presnovi ali prenosu hormonov na celični ravni. V prostati 5-alfa reduktaza reducira testosteron v dihidrotosteron, ki je 8 do 10-krat močnejši od testosterona. Ross je s sodelavci (3) ugotovil, da je pri Japoncih aktivnost 5-alfa reduktaze manjša kot pri belcih in črncih v ZDA. S tem bi lahko delno razložili razliko v incidenci raka prostate med temi tremi rasami.

Klinične raziskave so pokazale, da farmakološki zaviralci 5-alfa reduktaze zmanjšajo prostato in epitelijsko aktivnost pri benigni hiperplaziji in pri raku, kar

nakazuje tudi možnost kemopreventive raka prostate (4). Leta 2004 naj bi bili znani izsledki randomiziranega dvojno slepega preizkusa, v katerem v ZDA sodeluje 18.000 zdravih moških, starejših od 55 let. Preizkus naj bi odgovoril na vprašanje, ali je inhibitor 5-alfa reduktaze (finasterid) učinkovit v preventivi raka prostate (5).

Proučujejo še vlogo estrogenov, rastnih faktorjev, pa tudi spolne aktivnosti kot posrednega merila hormonskega stanja. Zaenkrat usklajenih zaključkov še ni.

## Prehrana

**Maščobe:** Podmeno o tem, da so v etiologijo raka prostate vpletene maščobe, so postavili na osnovi ekoloških korelacijskih raziskav, v katerih so ugotovili, da sta zbolevnosti in umrljivost za rakom prostate povezani s porabo maščob (2).

V več analitičnih epidemioloških raziskavah, kohortnih in študijah primerov s kontrolami, se je za za nevarno izkazala prehrana, ki je preveč kalorična in v kateri je veliko nasičenih živalskih maščob. Od posameznih živil naj bi bili z rakom prostate povezani meso, mleko in mlečni izdelki (6, 7, 8). Biološki mehanizem te povezave še raziskujejo. Možno je, da nepravilno razmerje med esencialnimi maščobnimi kislinami v prehrani spremeni sintezo prostaglandinov, ki pa so posredno vpleteni v karcinogenezo. V dveh raziskavah, v katerih so primerjali ravni posameznih maščobnih kislin v plazmi, ki so jo bolnikom odvzeli več let pred diagnozo, z ravnimi pri zdravih kontrolnih moških, so pokazali, da je rak prostate povezan z ravno alfa-linolične kisline (9, 10).

Veliko vprašanj o povezanosti maščob z rakom prostate pa je še brez odgovora. Raziskave, ki so ugotovile, da so maščobe povezane predvsem z napredovalim rakom, podpirajo podmeno, da maščobe niso vpletene v iniciacijo raka, ampak da pospešujejo rast tumorja (6, 11). Tudi v nekaterih poskusih na živalih so ugotovili, da zmanjšanje maščob v prehrani upočasni rast implantiranega raka prostate (12).

Če se bo izkazalo, da maščobe res pospešujejo rast raka na prostati, bi s spremembo prehrane morda lahko vplivali na klinični potek odkritih zgodnjih rakov.

**Vitami:** Od vitaminov proučujejo retinol (vitamin A) in njegove predstopnje, karotenoide. Betakaroten, ki zavira druge rake, naj bi pospeševal nastanek raka prostate. V nekaterih raziskavah se je vitamin A izkazal za nevarnega samo med starejšimi moškimi (13), v drugih med mlajšimi (14), ni pa jasno, zakaj naj bi deloval različno v odvisnosti od starosti.

V prospektivni študiji ameriških zdravnikov se je za zaščitnega izkazal paradižnik, pomemben vir karotenoida likopena (15). Likopen je dvakrat močnejši antioksidant kot betakaroten. Njegovo absorpcijo iz črevesa naj bi pospeševalo olje, zato naj bi bil paradižnik učinkovitejši v omakah.

Nepričakovan je bil izsledek velikega randomiziranega kliničnega preizkusa na Finskem, s katerim naj bi ugotovili, ali betakaroten in alfatokoferol (vitamin E) varujeta kadičce pred pljučnim rakom (16). Pokazalo se je, da vitamini sicer ne zaščitijo kadičcev pred pljučnim rakom, vendar pa je bila v skupini, ki je jemala alfatokoferol, za 34 % manjša umrljivost za rakom prostate. Nadaljnje raziskovanje bo pokazalo, ali bi vitamin E lahko uporabljali v kemopreventivi raka

prostate. Podobno se je zgodilo v raziskavi, v kateri so pri ljudeh z bazaliomom preverjali, ali selen ščiti pred ponovitvijo tega malignoma (17). Pričakovanega rezultata ni bilo, v skupini, ki je jemala selen, pa so našli manjšo umrljivost za rakom prostate, pljuč, debelega črevesa in danke.

Ena od korelacijskih raziskav je nakazala, da nizka raven vitamina D veča nevarnost raka prostate (18), vendar tudi to vprašanje še ni dokončno rešeno.

**Sadje in zelenjava:** Že znana japonska kohortna raziskava, ki je potekala v letih 1966-82, je pokazala, da rumenozelena zelenjava varuje pred številnimi raki, med drugimi tudi pred rakom prostate (2). Tudi v več italjanskih raziskavah so se sveže sadje, citrusi in surova zelenjava izkazali za zaščitne pred tem rakom (19). Danes je pomembno raziskovalno vprašanje, koliko je ta zaščitni učinek mogoče pripisati difenolnim fitoestrogenom, izoflavonoidom in lignanom, ki jih poleg vitaminov in mineralov vsebujejo številna živila rastlinskega izvora, največ pa soja in nekatere druge rastline iz družine stročnic. Imajo šibke estrogenske, pa tudi antiestrogenske lastnosti, zato lahko vplivajo na nastanek hormonsko odvisnih rakov, kot sta rak prostate in dojk. Manjšo zbolewnost za rakom prostate v Aziji pripisujejo tudi tradicionalni azijski prehrani, v kateri je veliko fitoestrogenov (2, 20).

## **Alkohol**

V nekaterih raziskavah so ugotovili tudi zvezo med prekomernim pitjem alkoholnih pijač in rakom prostate (21, 22, 23). Zagovorniki vzročne povezanosti jo med drugim razlagajo s karcinogenim vplivom acetaldehida.

## **Kajenje**

Čeprav so morebitno povezanost kajenja z nastankom raka prostate proučevali v več raziskavah, so bili izsledki večinoma negativni. Izjeme so tri ameriške kohortne raziskave (24, 25, 26), v katerih so ugotovili, da so hudi kadilci za 45 do 90 % bolj ogroženi z rakom prostate kot nekadilci. Čeprav vzročna zveza med kajenjem in rakom prostate še ni potrjena, pa bi bilo mogoče, da na epitelij prostate delujejo antiestrogeni ali N-nitroso spojine iz tobačnega dima. Rezultati nedavno objavljene kohortne raziskave, v kateri so ugotovili večjo nevarnost le za tiste, ki so kadili do smrti za rakom, ne pa za tiste, ki so kajenje opustili, nakazujejo, da morda kajenje bolj kot na iniciacijo vpliva na klinični potek bolezni (27).

## **Indeks telesne mase**

Pokazala se je tudi povezanost med indeksom telesne mase in rakom prostate (28). Razlogov za to zvezo je lahko več. Debeli ljudje imajo po eni strani spremenjeno ravnovesje spolnih hormonov, po drugi strani pa je prekomerna telesna masa posledica prevelikega vnosa hrane in premajhne telesne dejavnosti, kar posredno kaže na vpliva prehrane in premajhne telesne dejavnosti, ki se je tudi že izkazala kot nevarnostni dejavnik (29).

## **Poklic**

Od poklicnih skupin, ki jih najbolj ogroža rak prostate, danes največkrat omenjajo delavce v kmetijstvu, več raziskav pa na prvo mesto postavlja razne druge

poklice. Menijo, da so pri kmetovalcih v etiologijo raka prostate vpleteni herbicidi (30), pri drugih poklicnih skupinah pa telesna dejavnost, saj naj bi bili moški s sedečimi poklici bolj ogroženi (31).

Podmeno, da je poklicna izpostavljenost kadmiju povezana z rakom prostate, so postavili na osnovi raziskave med angleškimi delavci, zaposlenimi v tovarni nikelj-kadmijevih baterij (32). Zvezo je nato raziskovalo več različno zasnovanih epidemioloških raziskav v raznih delih sveta. V večini se je izkazalo, da izpostavljeni kadmiju niso toliko ogroženi z rakom prostate kot s pljučnim rakom (33, 34). Na osnovi izsledkov bazičnih in epidemioloških raziskav danes velja, da je kadmij karcinogen za pljuča; v seznamu Mednarodne agencije za raziskovanje raka (IARC) je uvrščen v skupino I, torej med dokazane karcinogene za človeka (35).

### **Benigna hiperplazija prostate**

Čeprav od 13 do 22 % incidentnih karcinomov odkrijejo v tkivu prostate, ki je bilo odstranjeno zaradi benigne hiperplazije (36), pa raziskave kažejo, da klinični karcinom prostate ni vzročno povezan z benigno hiperplazijo (37).

### **Vazektomija**

V začetku tega desetletja so predvsem v ZDA precejšnje zaskrbljenost javnosti povzročili izsledki treh študij primerov s kontrolami, v katerih se je izkazalo, da vazektomija veča nevarnost raka prostate (38, 39, 40). V znanstvenih krogih so se kmalu pojavili dvomi o vzročnosti te zveze, saj zanjo ni najti biološko smiselne razlage. Raziskave niso bile namenjene prvenstveno proučevanju te povezave in bi lahko bili pozitivni izsledki naključni ali pa posledica metodoloških napak.

Nekatere kasnejše raziskave ugotovitev prvih treh niso potrdile, v dveh večjih kohortnih študijah pa je bilo relativno tveganje 1,7 (41) in 1,6 (42). Na vprašanje, ali je rak prostate morebiti dolgoročna posledica vazektomije, še ni dokončnega odgovora. Pričakujemo ga lahko samo od raziskav, ki bi razjasnile, katere biološke spremembe po vazektomiji se lahko vpletejo v nastanek raka prostate.

### **Dednost**

Devet večjih epidemioloških raziskav je pokazalo, da so z rakom prostate bolj ogroženi sorodniki bolnikov. Ogroženost je večja v tistih družinah, kjer so zboleli mlajši moški (43). Kopičenje raka prostate v družinah je lahko tudi posledica podobnih življenjskih navad. Nadaljnje raziskave bodo lahko natančneje opredelile vlogo genetskih in drugih dejavnikov v etiologiji tega raka (44).

### **PRESEJANJE**

Vprašanje smiselnosti in učinkovitosti presejanja za raka prostate je danes eno od najbolj kontroverznih na področju onkološkega javnega zdravstva, na kar kaže tudi veliko število člankov; samo o presejalnih testih jih je bilo v letih 1992-95 objavljenih več kot 1200 (45).

Kot je znano, je presejanje uporaba preprostih preiskav, ki med ljudmi brez kliničnih težav odkrijejo tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinva-zijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Uporabo takih preiskav v večjih skupi- nah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje.

Cilj presejanja za odkrivanje zgodnjih oblik raka je zmanjšati umrljivost, kar lahko doseže redno pregledovanje izbranih skupin prebivalstva. Presejanje je treba razlikovati od diagnostike, ki je v domeni klinične medicine, saj presejalni testi praviloma niso diagnostični.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še da- nes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (46): poleg tega, da mora biti bolezen pomemben javnozdravstveni problem, je treba imeti zanesljivo, preprosto in ceneno presejalno preiskavo; poznati je treba naravni potek bolezni, zdravljenje odkritih primerov pa mora biti uspešno s čim manj zapletov. Ne nazadnje mora biti na razpolago dovolj usposobljenega osebja in opre- me za diagnostiko in zdravljenje.

Za zgodnje odkrivanje raka prostate se uporabljajo trije testi: digitorektalni pre- gled, določanje ravnih PSA in transurektalna ultrazvočna preiskava. Digitorek- talni pregled je najstarejša in najpreprostejša metoda, ki pa je najmanj občutljiva in specifična. Danes se najpogosteje uporablja določanje koncentracije PSA. Ta test zmanjšuje razlike v interpretaciji palpatornega izvida, opravljen je hitreje, za preiskovance je sprejemljivejši in ima do 80-odstotno občutljivost. Njegova pomanjkljivost je, da je premalo specifičen. Pogosti so lažni pozitivni izvidi, saj je koncentracija PSA lahko povečana tudi pri raznih benignih spre- membah v prostati (47). Zato iščejo metode, s katerimi bi izboljšali možnosti odkrivanja raka, kot npr. zaporedno določanje ravnih PSA (pri čemer optimalni intervali niso znani), razmerje med PSA in velikostjo prostate (PSA gostota), določanje starostno specifičnih mejnih vrednosti in razmerja med prostim in celokupnim PSA (47, 48).

Z etične plati pa so najpomembnejši odgovori na vprašanja, ali presejanje zmanjša umrljivost za tem rakom, ali je kakovost življenja po zdravljenju teh bolnikov večja in predvsem, kako razlikovati rake, ki bi zagotovo napredovali, od tistih, ki bi ostali vse življenje prikriti. Takih označevalcev namreč danes ne poznamo. Presejanje je potrjeno učinkovito za rake dojk, materničnega vratu, debelega črevesa in danke. Za raka prostate pa tega do rezultatov random- iziranih študij, ki potekajo (49), ne moremo trditi.

Dosedanje raziskave kažejo, da je ta rak velikokrat prediagnosticiran. Poleg obdukcijskih izvidov tudi spremljanje moških, ki so se kljub odkritemu raku odločili za opazovanje, kaže, da jih večina ne umre zaradi raka prostate. Na Švedskem so npr. spremljali skupino 223 moških, ki so se odločili, da se kljub odkriti bolezni ne bodo zdravili (50); po več kot 12 letih jih je le 10 % umrlo za- radi raka prostate. Predvsem v Veliki Britaniji in Skandinaviji menijo, da loka- liziranega raka ni treba zdraviti, dokler ne začne povzročati težav. Vprašanje pa je, kakšno je zaradi takih odločitev psihološko breme moških. Tudi na področju zdravljenja s presejanjem odkritih rakov tečejo randomizirane klinič- ne študije. Žal bodo njihovi izsledki znani šele v naslednjem tisočletju.

Na kakovost življenja vplivajo tudi posledice zdravljenja. Tako operacija kot radikalno obsevanje lahko povzročita inkontinenco (3-6 %), impotenco (25-40 %), strikure uretre (8-18 %) in poškodbo rektuma (1-3%) (51). Kritiki agresivnejšega zdravljenja zgodnjega raka prostate poudarjajo, da se poročila o zapletih razlikujejo, če o njih poročajo zdravstveni delavci ali bolniki. Od anketirancev, zavarovancev Medicara v ZDA, ki so jim v letih 1988-90 naredili radikalno prostatektomijo, jih je 30-odstotkov navedlo, da bolj ali manj ne morejo zadrževati urina, okrog 60 % pa, da po operaciji nimajo več erekcije (52). Res so operativno tehniko od takrat izboljšali, vendar posledice operacij še vedno niso zanemarljive.

Ekonomske učinkovitosti presejalnega programa zaenkrat ni mogoče oceniti, saj je v vseh matematičnih modelih, ki so jih za te ocene uporabili, preveč neznanj, da bi lahko bili dovolj zanesljivi. Na osnovi poročila delovne skupine ameriškega kongresa (53) pa se v ZDA niso odločili, da bi s stroški presejanja obremenili redni program zavarovalnic.

## **Zaključek**

Na osnovi rezultatov dosedanjih epidemioloških raziskav so nevarnostni dejavniki za raka prostate najzanesljiveje rasa, prehrana in dedna predispozicija. Koliko so povezave drugih dejavnikov vzročne, bo treba še raziskati.

V primarni preventivi zaenkrat lahko svetujemo le osnovna navodila za zdravo življenje, predvsem prehrano z veliko zelenjave, s stročnicami, sojo, polnozrnatim kruhom in sadjem.

Ker vsakdanje izkušnje kažejo, kako težko je spremeniti prehranske navade, so razumljive številne raziskave, s katerimi iščejo kemične snovi, ki bi jih lahko uporabili v kemopreventivi raka. Doslej pa je še vse premalo znanega, da bi lahko utemeljeno svetovali preventivno jemanje tablet z vitaminom E, seleonom, izoflavonoidi in lignani, saj lahko ne dovolj premišljeno poseganje v prehrano poruši naravno potrebno ravnovesje sestavin.

Učinkovitost in smotrnost presejanja bo mogoče objektivno oceniti, ko bodo znani izsledki randomiziranih kliničnih študij. Veliko navdušenje za to presejanje v ZDA primerjajo s prezgodnjim spodbujanjem presejanja za pljučnega raka pred 30 leti (54).

Zaenkrat ni mogoče dati objektivnih, znanstveno utemeljenih priporočil o presejanju. Zato so priporočila raznih strokovnih skupin in agencij v ZDA in Evropi tudi tako različna.

Zdravnik, ki premišlja, ali naj svojemu pacientu, ki nima težav s prostato, svetuje presejalni pregled, se mora zavedati vseh posledic negativnega in pozitivnega izvida. Ob množici nasprotujočih si priporočil raznih strokovnih skupin ostaja odločitev o tem, ali uporabiti ali ne presejalni test pri zdravih, asimptomatskih moških, osebna odgovornost zdravnika in z vsemi prednostmi in možnostmi zapleti seznanjenega moškega.

## Literatura

1. Potosky AL, Miller AB, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 548-52.
2. Morton MS, Griffiths K, Blacklock N. The preventive role of diet in prostatic disease. *British J Urol* 1996; 77: 781-93.
3. Ross PK, Bernstein L, Lobo ra et al. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339: 887-9.
4. Brawley OW, Ford LG, Thompson I, Perlman JA, Kramer BS. 5-alpha-reductase inhibition and prostate cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 177-82.
5. Feigel P, Blumenstein B, Thompson I et al. Design of the prostata cancer prevention trial (PCPT). *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 150-63.
6. Giovanucci E, Rimm EB, Colditz GA et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1571-9.1993
7. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzi B, Franceschi S, Boyle P. Dairy products and the risk of prostate cancer. *Oncology* 1991; 48: 406-10.
8. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Frazer GE. Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989; 64: 598-604.
9. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovanucci E, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and of risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 281-286.
10. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997; 71: 545-51.
11. West DW, Slattery ML, Robinson LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 85-94.
12. Wang Y, Corr JG, Thaler HT, Tao Y, Fair WR, Heston WD. Decreased growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice fed a low fat diet. *J Natl CAncer inst* 1995; 87: 1458-62.
13. Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Research* 1987; 47: 2982-5.
14. Hsing AW, McLaughlin JK, Shuman LM et al. Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990; 50: 6836-40.
15. Giovanucci E, Asherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willet W. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1767-76.
16. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer in male smokers. *New Engl J Med* 1995; 330: 1029-35.
17. Colditz GA. Selenium and cancer prevention. Promising results indicate further trials required. *JAMA* 1996; 276: 1984-5.
18. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. *Cancer* 1992; 70: 2861-9.

19. La Vecchia C, De Carli A, Negri E, Parazzini F. Epidemiological aspects of diet and cancer: a summary review of case-control studies from Northern Italy. *Oncology* 1988; 45: 364-70.
20. Griffiths K, Adlercreutz H, Boyle P, Denis, Nicholson RI, Morton MS. *Nutrition and cancer*. Oxford: ISIS Medical Media, 1996.
21. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW et al. Alcoholism and cancer risk: a population based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 419-25.
22. Tonneson H, Moller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 1994; 69: 327-32.
23. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 692-7.
24. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A. Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348,874 men screened for multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1002-6.
25. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, Bot WJ, Fraumeni JF Jr. Tobacco use and prostate: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 437-41.
26. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S. Alcohol consumption, smoking and other risk factors and prostate cancer in large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control* 1994; 5: 66-72.
27. Rodriguez C, Tatham LM, Thun MJ, Calle EE, Heath CW Jr. Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 466-75.
28. Andersson SO, Wolk A, Bergstorm HO et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 385-9.
29. Lee I, Paffenbarger RS Jr, Hsieh C. Physical activity and risk of prostatic cancer among college alumni. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 169-79.
30. Morrison H, Savitz D, Semenciw R et al. Farming and prostate cancer mortality. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 270-80.
31. Hsing AW, McLaughlin JK, Zheng W, Gao Y, Blot WJ. Occupation, physical activity, and risk of prostate cancer in Shanghai, Peoples Republic of China. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 136-40.
32. Kipling MD, Waterhouse JAH. Cadmium and prostatic carcinoma. *Lancet* 1967; i: 730-1.
33. Kazantzis G, Blanks RG, Sullivan KR. Is cadmium a human carcinogen? In: Nordberg GF, Herbert RFM, Alessio L eds. *Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity*. Lyon:IARC, 435-46.(IARC Sci Publ 118).
34. Beryllium, cadmium, mercury and exposures in the glass manufacturing industry. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans* 1993; 58: 119-237.
35. Overall evaluations of carcinogenicity to humans as evaluated in IARC Monographs volumes 1-69. Lyon: IARC, 1996.
36. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 1994; 152: 1721-9.



37. Hammarsten J, Andersson S, Holmen A, Hogstedt B, Peeker R. Does transurethral resection of a clinically benign prostate gland increase the risk of developing clinical prostate cancer. A 10-year follow-up study. *Cancer* 1994; 74: 2347-51.
38. Honda GD, Bernstein L, Rps RK, Greenland S, Gerkins V, Henderson BE. Vasectomy, cigarette smoking and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-age men. *Br J Cancer* 1988; 57: 326-31.
39. Mettlin C, Natarajan N, Huben R. Vasectomy and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1056-61.
40. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. Vasectomy and the risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1051-5.
41. Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascheiro A, Vessey MP, Colditz GA. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US Men. *JAMA* 1993; 269: 878-82.
42. Giovannucci E, Ascheiro A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 873-7.
43. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. *Cancer* 1996; 77: 138-43.
44. Harris EL. Importance of heritable and nonheritable variation in cancer susceptibility: evidence from twin study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 270-1.
45. Denis LJ. Prostate cancer screening and prevention: "Realities and hope". *Urology* 1995; 46:56-61.
46. Wilson JMG, Junger O. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organisation, 1968. (Public Health Paper 34)
47. Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333: 1401-6.
48. Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC. Is screening for prostate cancer current gold standard-"No". *Eur J Cancer* 1997; 33: 348-53.
49. Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BS, Cornett JE. Prostate cancer screening in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer trial of the National cancer institute. *J Urol* 1994; 152: 1905-9.
50. Johansson JE. Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol* 1994; 152: 1753-6.
51. Kramer B, Brown ML, Prorok PC, Potosky AL, Gohagan JK. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Int Med* 1993; 119: 914-23.
52. Fowler FJ. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy: the National Medicare experience: 1988-1990. *Urology* 1993; 42: 622-9.
53. Barry MJ. Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer. Part IV: estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology* 1995; 46: 455-61.
54. Collins MM, Barry MJ. Controversies in prostate screening: analogies to the early lung cancer screening debate. *JAMA* 1996; 276: 1976-9.