



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RITA MARGARIDA ROCHA MATIAS FERREIRA CORCEIRO

FACTORES DE RISCO DO CANCRO DA PRÓSTATA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

PROFESSOR DOUTOR ALFREDO MOTA

DR. BELMIRO PARADA

MAIO DE 2010

Resumo

O cancro da próstata é a neoplasia não-cutânea mais frequentemente diagnosticada na maioria dos países ocidentais, sendo a segunda causa de morte por cancro em homens norte-americanos.

O risco de desenvolver cancro da próstata é influenciado por múltiplos factores, que incluem a idade, os antecedentes familiares, factores hormonais, a dieta e a exposição ambiental a várias substâncias. A interacção destes factores é complexa e pouco conhecida. Tem havido um grande empenhamento a nível mundial na investigação da epidemiologia e de factores de risco para o cancro da próstata, com o propósito de se encontrarem possíveis alterações, em especial em aspectos relacionados com o estilo de vida, que permitam diminuir o risco de desenvolver a doença.

Objectivos: O nosso objectivo é fazer uma revisão dos factores de risco controversos e não controversos do cancro da próstata e reflectir sobre possíveis estratégias que permitam evitá-los.

Desenvolvimento: Há importantes factores de risco conhecidos que não são modificáveis, tais como a idade, a raça, a nacionalidade e os antecedentes familiares. No entanto, durante a última década, investiu-se muito na investigação de factores de risco modificáveis, como a dieta, a obesidade, o sedentarismo e outros.

Conclusão: Embora sejam conhecidos alguns factores de risco do cancro da próstata, este conhecimento não se traduz facilmente em estratégias preventivas da doença. Alguns destes factores, como a idade, a raça, os antecedentes familiares e a nacionalidade, são impossíveis de modificar. Outros, tais como a ingestão de gordura alimentar saturada, o tabagismo, o sedentarismo, o consumo regular de bebidas

alcoólicas e a obesidade são controversos, mas a sua evicção tem outros grandes benefícios que a justificam, sendo a redução do risco de cancro da próstata, um benefício adicional.

Concluindo, para reduzir o risco de cancro da próstata, podemos recomendar alterações no estilo de vida que consistam em evitar dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, substituir o consumo de gorduras saturadas por monoinsaturadas, evitar o consumo pesado de bebidas alcoólicas; consumir maiores quantidades de frutos e vegetais, praticar no mínimo 30 minutos de exercício físico, 5 dias por semana, evitar as doenças sexualmente transmissíveis e, eventualmente, aconselhar suplementos com vitaminas D e E e selénio.

Palavras-chave: Cancro da próstata, Factor de Risco

Abstract

Background: Prostate cancer is currently the most noncutaneous cancer in occidental countries and the second leading cause of cancer death in men, in the United States.

The risk of having prostate cancer is due to many factors including age, family history, hormonal factors, diet and environmental exposition to many substances. The interaction of these factors is complex and it's not well known. Recently, there have been an increase in researching prostate cancer epidemiology and risk factors in order to find changes in lifestyle factors which can reduce the risk of having the disease.

Objectives: Our aim is to review known and controversial risk factors for prostate cancer and to think about strategies to avoid them.

Development: There are important known risk factors that we can not modify, such as age, race, nationality and family history. However, in the last decade scientists invested a lot in researching modifiable risk factors such as diet, obesity, physical activity, and others.

Conclusions: Although some risk factors are well known, that knowledge doesn't easily take us to strategies to prevent the disease. Some of these risk factors like age, race, nationality and family history are impossible to change. Others, like dietary fat intake, smoking, physical activity, alcohol intake and obesity are controversial, but if we avoid them, we will have other additional benefits.

Finally, to reduce prostate cancer risk we can recommend lifestyle changes like avoiding hipercaloric and fat diets, replacing saturate fats by monounsaturated fats, avoiding alcohol intake, increasing dietary fruits and vegetables, practicing physical exercise for at least 30 minutes 5 days a week, avoiding sexual deseases. We can also suggest supplements with D and E vitamins and selenium.

Key Words: risk factors, prostate cancer.

Lista de Siglas e Abreviaturas

AJCC: American Joint Comittee Cancer

DHT: Diidrotestosterona

HSD: Hidroxiesteróide Desidrogenase

IGF-1: Insulin-like Growth factor 1

IGFBP-3: Insulin-like factor binding protein 3

IMC: Índice de massa corporal

PCPT: Prostate Cancer Prevention Trial

PSA: Prostate Specific Antigen

Introdução

Actualmente, as doenças neoplásicas constituem o maior problema de saúde nos países ocidentais. Nos Estados Unidos, uma em cada quatro mortes é atribuída a doenças oncológicas (Jemal , *et al*, 2009).

O cancro da próstata é a neoplasia não-cutânea mais frequentemente diagnosticada na maioria dos países ocidentais, sendo a segunda causa de morte por cancro em homens norte-americanos (Jemal , *et al*, 2009).

Esta doença é também a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada em homens na União Europeia, tendo correspondido em 2008 a 22,2% das neoplasias diagnosticadas (Ferlay *et al*, 2010).

Também em Portugal, segundo os dados de 2008 relativos à região norte do país, foi o tumor maligno mais frequente, correspondendo a 20% dos tumores diagnosticados, tendo-se verificado uma descida de 15% relativamente ao ano anterior (IPO Porto, 2009).

Actualmente, a um em cada sete homens será diagnosticado cancro da próstata, ao longo da sua vida. Estima-se que este valor aumente cerca de 25% até 2017, nos Estados Unidos (American Cancer Society, 2009).

Apesar dos esforços desenvolvidos pela comunidade científica para conhecer a patogenia do cancro da próstata, a origem e os factores que promovem a sua progressão não estão ainda bem estabelecidos.

O risco de desenvolver cancro da próstata é influenciado por múltiplos factores, que incluem a idade, os antecedentes familiares, factores hormonais, a dieta e a exposição ambiental a várias substâncias. A interacção destes factores é complexa e pouco conhecida. Tem havido um grande empenhamento a nível mundial na investigação da

epidemiologia e de factores de risco para o cancro da próstata, com o propósito de se encontrarem possíveis alterações, em especial em aspectos relacionados com o estilo de vida, que permitam diminuir o risco de desenvolver a doença (Guy M *et al*, 2009). Actualmente, o cancro da próstata é provavelmente a forma de cancro mais investigada a nível mundial, no contexto da prevenção (Fleshner N *et al*, 2007).

O cancro da próstata é um forte candidato à prevenção primária, devido à sua prevalência, à morbilidade associada ao seu tratamento e ao longo intervalo de tempo que decorre entre o aparecimento de lesões precursoras e o aparecimento de doença clinicamente evidente. Assim, temos oportunidade de intervir antes que a doença se declare clinicamente, quer através da evicção de factores de risco modificáveis, quer através da quimioprevenção, com substâncias naturais ou sintéticas que possam reverter, inibir ou prevenir o desenvolvimento da neoplasia (Campbell-Walsh, 2007). Neste trabalho, referimo-nos à prevenção primária como a prevenção da forma clinicamente evidente do cancro da próstata e não à prevenção do aparecimento da primeira célula prostática maligna.

Há importantes factores de risco conhecidos que não são modificáveis, tais como a idade, a raça, a nacionalidade e os antecedentes familiares. No entanto, durante a última década, investiu-se muito na investigação de factores de risco modificáveis, como a dieta, a obesidade, o sedentarismo e outros, na etiologia desta doença (Hsing A *et al*, 2008).

As possíveis estratégias de redução de risco são fundamentais para minimizar a morbilidade e mortalidade por cancro da próstata. O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão dos factores de risco do cancro da próstata actualmente conhecidos, e reflectir sobre estratégias que permitam evitá-los.

Epidemiologia do cancro da Próstata

Incidência

Desde 1984 que o cancro da próstata é o tumor maligno não-cutâneo mais frequente nos homens, nos países ocidentais. Actualmente é responsável por um terço de todas as neoplasias malignas diagnosticadas (Jemal A *et al*, 2009).

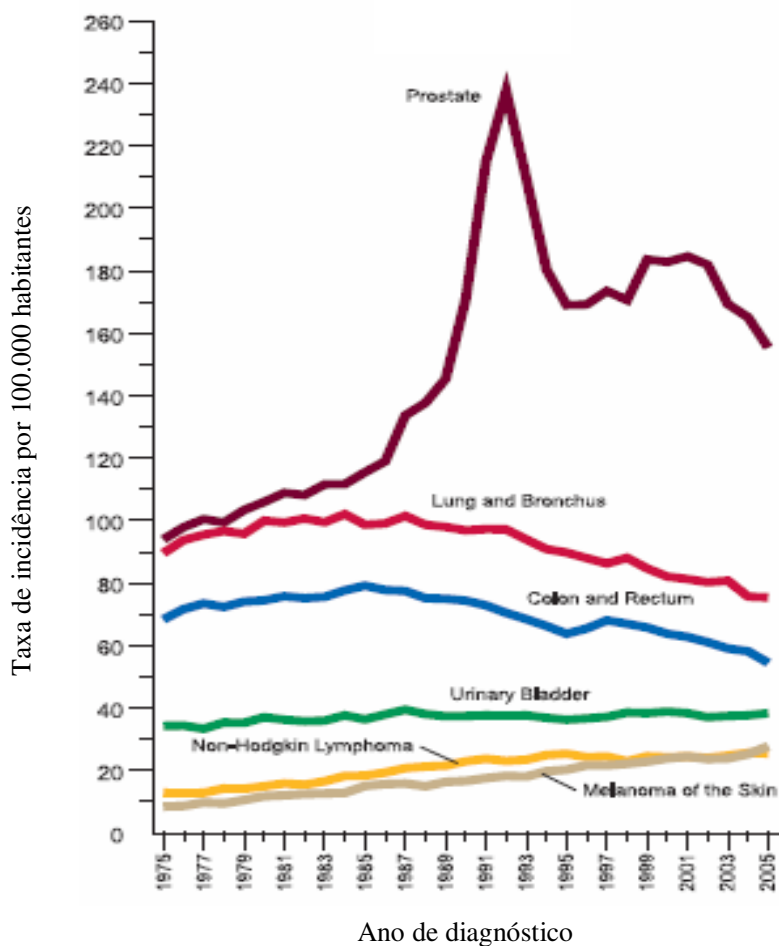


Fig.1. Taxas de incidência anuais das doenças neoplásicas mais frequentes, nos homens norte-americanos, por 100.000 habitantes, entre 1975 e 2005. Adaptado de “Cancer Statistics, 2009”, Jemal, *et al*, 2009.

O risco estimado de desenvolver cancro da próstata é de 17,6% em homens americanos de raça branca e de 20,6% em americanos de raça negra, enquanto o risco de morte devido a esta doença é de 2,8% para os primeiros e de 4,7% para os segundos. (American cancer society , 2010).

Em 1992, cerca de 5 anos após a introdução do rastreio através do doseamento do PSA (prostate-specific antigen), a incidência do cancro da próstata teve um pico, após o que diminuiu abruptamente até 1995, altura em que estabilizou.

Para 2009, a American Cancer Society estimou 192.280 novos casos de cancro da próstata nos Estados Unidos (Jemal , *et al*, 2009).

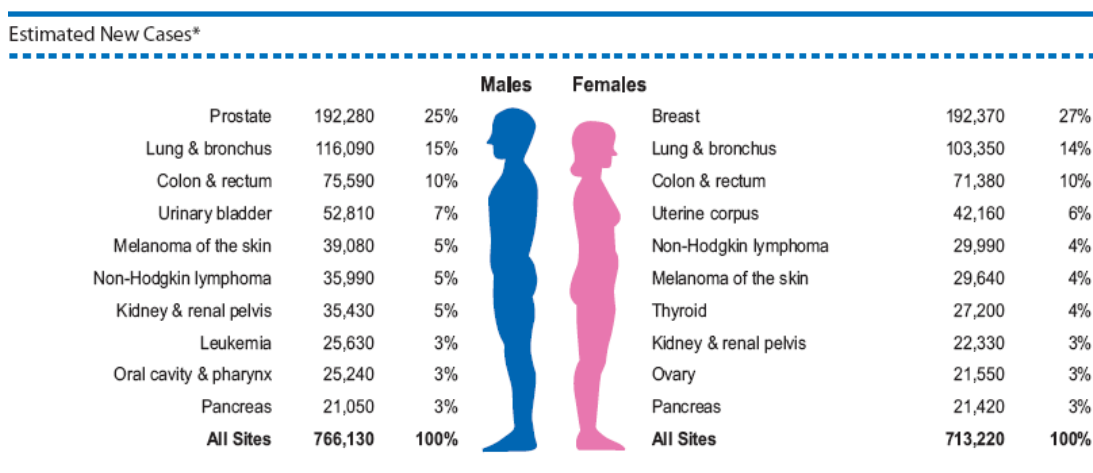


Fig.2. Estimativa das 10 principais formas de cancro diagnosticadas de novo em 2009, nos Estados Unidos , por sexo, excluindo as neoplasias cutâneas. Adaptado de “Cancer Statistics, 2009”, Jemal , *et al*, 2009.

Mortalidade

A taxa de mortalidade do cancro da próstata aumentou lentamente entre 1973 e 1990. No início da década de 90, observou-se um aumento abrupto nesta taxa. Após 1991, ano em que se verificou o pico na mortalidade, a taxa de mortalidade foi diminuindo gradualmente até ao ano 2000 (Campbell-Walsh, 2007).

Para 2009, a American Cancer Society estimou 30050 mortes devidas ao cancro da próstata nos Estados Unidos, uma taxa aproximada de 30 por 100000, o que representa um declíneo de 25% relativamente ao pico verificado em 1991 (Jemal , *et al*, 2009).

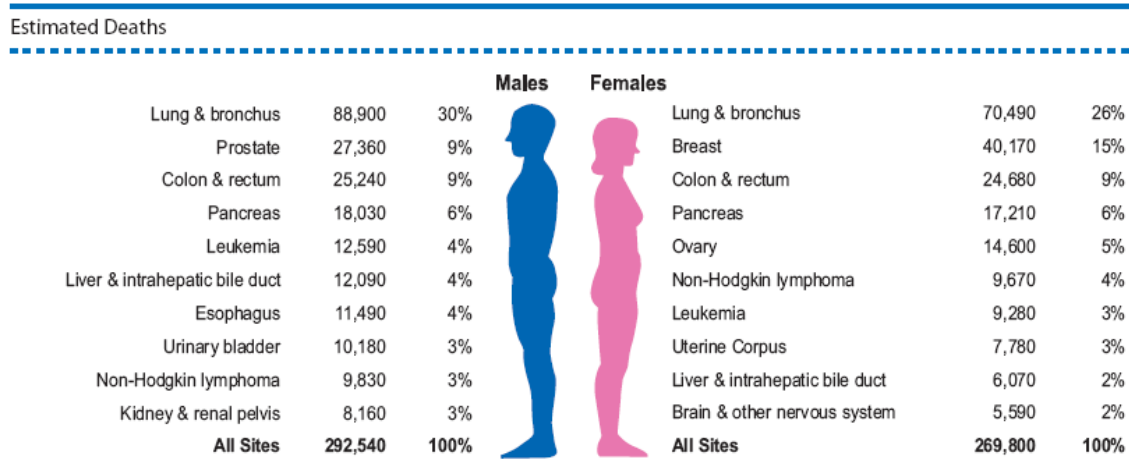


Fig.3.As 10 principais causas de morte por cancro estimadas para 2009, por sexo, nos Estados Unidos, excluindo as neoplasias cutâneas.Adaptado de “Cancer Statistics, 2009”,Jemal , *et al*, 2009.

Varição Geográfica e Étnica

O cancro da próstata é a quarta neoplasia maligna mais comum nos homens em todo o mundo. A sua incidência varia muito entre países e populações, sendo mais elevada em americanos de raça negra que em qualquer outra população. Para além disto, este grupo étnico é mais susceptível de ser diagnosticado em estádios mais avançados e tem uma taxa de mortalidade cerca de duas vezes superior à verificada nos americanos de raça branca. Por outro lado, a incidência da doença em americanos de origem asiática ou hispânica é inferior à verificada nos americanos de raça branca (Jemal , *et al*, 2009).

Relativamente à distribuição geográfica, a incidência desta doença é elevada no norte da América, no norte da Europa e na Austrália, sendo baixa na Ásia, em África e no sul da América. A razão que justifica estas discrepâncias não está ainda bem estabelecida.

Pensa-se que as diferenças nos estilos de vida contribuem para esta situação (Jemal , *et al*, 2009).

Idade de diagnóstico

O cancro da próstata raramente é diagnosticado em homens com menos de 40 anos, no entanto, a sua incidência aumenta rapidamente após os 50 anos. Quase dois terços dos casos são diagnosticados em homens com mais de 65 anos (Jemal , *et al*, 2009).

Comportamento biológico

O cancro da próstata é o único tumor sólido em que existem duas formas: a forma latente e a forma clinicamente evidente (Campbell-Walsh, 2007).

A forma latente identifica-se em cerca de 30% dos homens com 50 anos, e em 60 a 70% dos homens com mais de 80 anos. A forma clinicamente evidente afecta cerca de um em cada seis homens norte-americanos (Campbell-Walsh, 2007).

Pensa-se que a forma latente tem uma prevalência semelhante entre as várias regiões do mundo, e entre as várias raças, enquanto que a forma clínica da doença varia dramaticamente entre diferentes regiões e raças. Por esta razão, devemos dividir a etiologia do cancro da próstata em *iniciação* de neoplasia histológica, e *progressão* para doença clinicamente evidente (Campbell-Walsh, 2007).

Ainda não é conhecido o mecanismo molecular que desencadeia a passagem da forma latente para a forma clínica. Pensa-se que a exposição a factores ambientais, tais como a alimentação e a factores hormonais, estarão na origem deste processo (Fleshner N *et al*,

2007). O conhecimento desses factores é de grande importância, uma vez que permitirá intervir a nível da prevenção primária.

Estádio de diagnóstico

Nas últimas décadas verifica-se uma tendência para a detecção do cancro da próstata em estádios cada vez mais precoces. Esta situação deve-se largamente à introdução do PSA, tendo aumentado a incidência da doença loco-regional, enquanto que a incidência da doença metastática tem diminuído. Actualmente os carcinomas não-palpáveis (estádio clínicoT1c da AJCC) correspondem a 75% dos diagnósticos (Campbell-Walsh, 2007).

A mudança no estágio de diagnóstico implicou um aumento nas taxas de sobrevivência aos 5, aos 10 e aos 15 anos, para 100%, 91% e 76%, respectivamente (American Cancer Society, 2010).

Factores de risco do cancro da Próstata

Quer a heterogeneidade nas taxas de incidência que se verifica entre diferentes países, quer a mudança verificada nas taxas de incidência e de mortalidade, em migrantes de países de baixo risco para países de alto risco, mostram que poderão existir factores de risco modificáveis para o cancro da próstata (Giovannucci *et al*, 2007). No entanto, a evidência actualmente existente não tem sido muito consistente (Giovannucci *et al*, 2007).

Embora as causas específicas para a iniciação e progressão deste tumor ainda não sejam conhecidas, existe evidência que indica quer factores genéticos, quer ambientais.

Vários estudos epidemiológicos identificaram potenciais factores de risco associados com o desenvolvimento do cancro da próstata.

1. Idade

A idade é o factor de risco melhor estabelecido para o cancro da próstata. A incidência desta doença aumenta mais rapidamente com a idade do que qualquer outra forma de cancro (Marques *et al*, 2003).

Menos de 0,1% dos doentes têm menos de 50 anos. O pico de incidência ocorre entre os 70 e os 74 anos (Campbell-Walsh, 2007).

O risco é cerca de 1000 vezes mais elevado em homens com idades entre os 70 e os 79 anos, do que o risco verificado nos homens com idades entre os 30 e os 39 anos (Bostwick D *et al*, 2004).

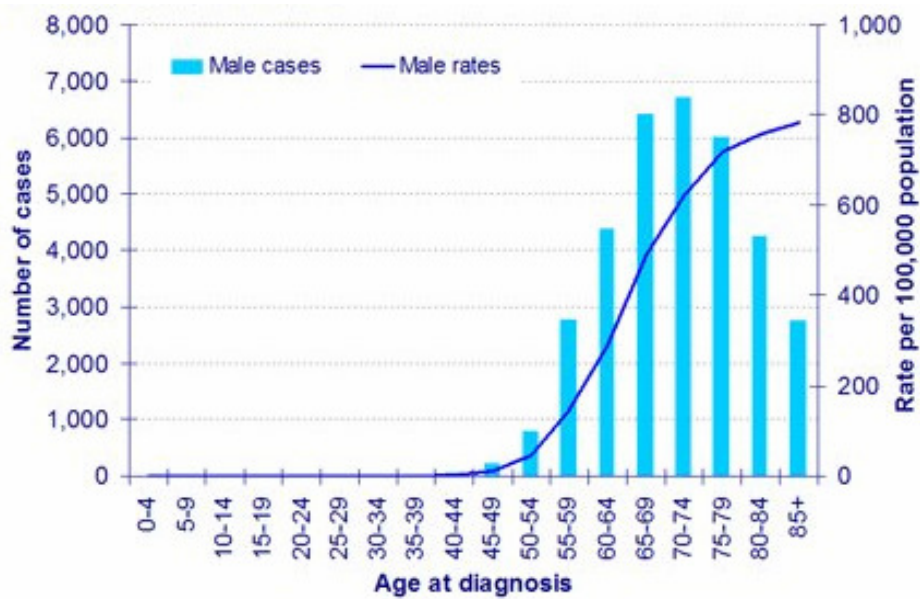


Fig 4: Número de novos casos e taxas de incidência do cancro da próstata por idades, em 2005 no Reino Unido. Adaptado de “Cancer Research UK”

2. Raça

Pertencer à raça negra é factor de risco para o cancro da próstata. Os homens americanos de raça negra têm a mais alta incidência, com um risco relativo de 1,6 relativamente aos americanos de raça branca (American Cancer Society, 2010).

A taxa de mortalidade ajustada à idade é 2,4 vezes superior em americanos de raça negra, relativamente aos americanos de raça branca (American Cancer Society, 2010) (ver figura 5).

Há estudos que mostram que os americanos de raça negra tratados por prostatectomia radical sobrevivem menos 1,8 anos do que os de raça branca em idênticas circunstâncias; que os negros submetidos a radioterapia sobrevivem menos 0,7 anos que os de raça branca em idênticas circunstâncias; enquanto para os doentes que optaram por vigilância, os de raça negra sobrevivem menos 1 ano (Campbell-Walsh, 2007).

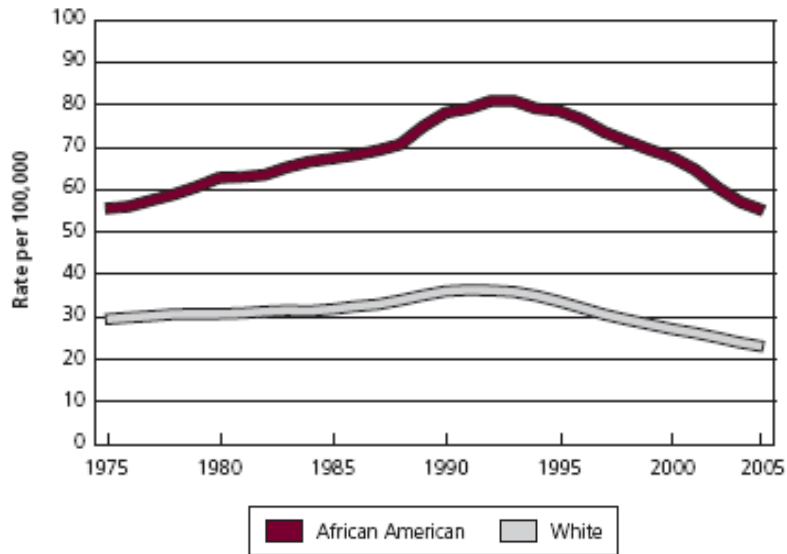


Fig 5: Taxas de mortalidade por cancro da próstata em americanos de raça negra e de raça branca, por 100.000 pessoas, entre 1975 e 2005. Adaptado de “Cancer Facts & Figures for African Americans 2009-2010”.

Entre os hispânicos, o cancro da próstata é também a neoplasia mais comum. A American Cancer Society estimou para 2009, 11.300 homens diagnosticados, nos Estados Unidos (American Cancer Society, 2010). Entre 2002 e 2006, a incidência da doença neste grupo étnico, foi cerca de 12% inferior à incidência verificada nos americanos de raça branca (American Cancer Society, 2010).

Foram colocadas várias hipóteses para explicar estas diferenças, tais como: diferenças na predisposição genética; diferenças nos mecanismos de iniciação, promoção ou progressão tumoral; dietas com níveis superiores de lípidos; níveis séricos de testosterona mais elevados; maior IMC ; barreiras sociais económicas ou culturais aos testes de rastreio; deteção precoce; tipo de tratamento. No entanto não existem dados que indiquem que alguma destas hipóteses seja responsável pelas diferentes incidência e mortalidade. Pensa-se que a fonte da discrepância é multi-factorial (Jemal , *et al*, 2009). A incidência do cancro da próstata nos outros grupos étnicos é inferior à dos americanos de raça branca e de raça negra (Jemal , *et al*, 2009).

3. Factores de Risco Genéticos e Familiares

Existe evidência epidemiológica que suporta que o cancro da próstata tem influência quer genética, quer familiar. Os primeiros dados sobre a influência familiar foram publicados em meados do século 20 e sugeriam que o risco de desenvolver cancro da próstata era mais elevado em homens com um familiar do primeiro grau afectado pela doença. Os estudos caso-controlo e de coorte subsequentes confirmaram esta observação (Campbell-Walsh, 2007). Assim, o risco de cancro da próstata duplica nos familiares do 1º grau de doentes afectados, sendo maior se o doente foi diagnosticado antes dos 55 anos (Guy M *et al*, 2009).

Estudos desenvolvidos em gémeos sugeriram também um componente genético, com taxas maiores de concordância para gémeos monozigóticos, do que para dizigóticos (Campbell-Walsh, 2007).

O estudo da influência genética tem sido muito difícil, não se tendo conseguido encontrar nenhum gene de alto-risco para a doença (Foulkes W *et al*, 2008).

Para fins de investigação, podemos dividir o cancro da próstata em três fenótipos: o esporádico, o familiar e o hereditário. Os cancros esporádicos surgem em doentes com história familiar negativa. O cancro da próstata familiar é aquele que surge num doente com um ou mais familiares afectados. O cancro da próstata hereditário é um subtipo da forma familiar que surge em famílias com três ou mais membros afectados, ou que afecta três gerações sucessivas, ou que surge em famílias com dois membros afectados antes dos 55 anos (Campbell-Walsh, 2007).

Embora a maioria dos casos de cancro da próstata tenha origem poligénica, a existência de cancro da próstata hereditário é sugerida por três observações epidemiológicas (Campbell-Walsh, 2007):

- Os familiares de doentes com cancro da próstata diagnosticado antes dos 55 anos estão em maior risco que os familiares de doentes diagnosticados mais tarde;
- Há mais membros afectados em famílias com casos diagnosticados antes dos 55 anos;
- O número de membros da família afectados e a sua idade de diagnóstico são os determinantes mais importantes do risco dos familiares.

Os cancros esporádicos correspondem a cerca de 85% dos casos, enquanto que os restantes 15% são familiares ou hereditários. O cancro da próstata hereditário corresponde a 43% dos casos diagnosticados antes dos 55 anos e a 9% dos casos diagnosticados aos 85 anos (Campbell-Walsh, 2007).

Complexas análises de segregação demonstraram evidência para a existência de genes de susceptibilidade para o cancro da próstata, tendo a maioria detectado genes dominantes, enquanto que outros detectaram hereditariedade recessiva ou ligada ao cromossoma X (Campbell-Walsh, 2007).

Foram relatados pelo menos 10 genes de susceptibilidade para o cancro da próstata, tais como: o gene ELAC2/HPC2 (Vesprini *et al*, 2001), o gene RNase L/HPC1 (Carpten *et al*, 2002), o gene SR-A/MSR1 (Xu *et al*, 2002), o gene CHEK2 (Dong *et al*, 2003), o gene BRCA2 (Edwards *et al*, 2004), o gene PON1 (Marchesani *et al*, 2003), o gene OGG1 (Goode *et al*, 2002), o gene MIC1 (Hustins *et al*, 2004), o gene MSMB (Eeles RA *et al*, 2008) e o gene LMTK2 (Eeles RA *et al*, 2008). Individualmente, estes genes contribuem para uma pequena fracção da predisposição genética para o cancro da próstata observada (Mononen *et al*, 2009).

Outros estudos sugeriram a existência de outros genes de susceptibilidade. Recentemente descobriu-se que o cromossoma 8q24 é susceptível a vários polimorfismos que poderão estar associados com o risco deste tumor (Witte J, 2007). Provavelmente o número de genes de susceptibilidade conhecidos vai aumentar em breve (Guy M *et al*, 2009).

Entre os genes de susceptibilidade conhecidos, o HPC1 é o melhor caracterizado. Este gene foi associado com a enzima antiviral e pró-apoptótica RNase L (Carpten *et al*, 2002).

A RNase L é a enzima terminal do sistema 2-5A, uma via de degradação do RNA que tem um papel importante na mediação dos efeitos biológicos dos interferons, especialmente na resposta às infecções virusais. O sistema 2-5A tem grande afinidade para a RNase L, convertendo-a na sua forma activa que degrada cadeias simples de RNA, o que impede a replicação viral, interfere na síntese proteica e induz a apoptose (Silverman, 2003).

Foram identificados vários tipos de alterações na RNase L em famílias com cancro da próstata hereditário (Xiang *et al*, 2003). Destas, o polimorfismo do nucleótido R462Q, resultante de uma substituição de arginina pela glutamina, provou-se estar associado com o aumento de risco de desenvolver cancro da próstata (Casey *et al*, 2002). As pessoas e linhas celulares com reduzida actividade da RNase L, estão sujeitas a deficiências no processo de apoptose (Xiang *et al*, 2003), o que provoca uma acumulação de defeitos genéticos que podem originar o cancro.

Os dados epidemiológicos sugerem que o HPC1 é um raro gene autossómico dominante com elevada penetrância, o que significa que, embora não relacionado com a maioria dos cancros da próstata, os portadores são altamente susceptíveis de desenvolver esta

neoplasia. Os casos de cancro associados ao HPC1 apresentam-se com alto grau e em estádios mais avançados (Campbell-Walsh, 2007).

O conhecimento dos mecanismos moleculares da activação da RNase L, bem como dos seus alvos biológicos, permite futuras intervenções preventivas ou terapêuticas, através de estratégias moleculares susceptíveis de compensar o defeito molecular, em homens afectados.

Relativamente às funções biológicas dos outros genes de susceptibilidade, sabe-se que: (ver tabela 1)

- Os genes SR-A/MSR1 e MIC-1 são mediadores da inflamação. O gene SR-A/MSR1 é modulador da interacção macrófago-célula invasora, da adesão macrofágica, da fagocitose de células apoptóticas de microorganismos, e da destruição de produtos microbianos (Campbell-Walsh, 2007).
- O gene MIC-1 é membro da família de transformadores do factor de crescimento Beta e regula a actividade macrofágica (Campbell-Walsh, 2007).
- O gene PON1 codifica para oxonases que se ligam às lipoproteínas plasmáticas de alta densidade e contribuem para a desintoxicação de compostos organofosforados e de radicais livres lipossolúveis cancerígenos, provenientes da peroxidação de lípidos (Campbell-Walsh, 2007).
- Os genes SR-A/MSR1 e PON1 pensa-se terem um papel na mediação da inflamação associada à aterosclerose (Campbell-Walsh, 2007).
- Os genes CHEK2, BRCA2 e OGG1 são reparadores do DNA. O gene CHEK2 é activado pelo DNA alterado, impedindo a sua replicação, a progressão do ciclo celular e induzindo a apoptose (Dong *et al*, 2003). O gene BRCA2 promove a reparação das quebras da dupla cadeia de DNA através da recombinação homóloga. O gene OGG1 codifica uma glicolase-AP ligase do DNA, que repara

alterações oxidativas do DNA (Campbell-Walsh, 2007). Segundo Narod, os doentes com cancro da próstata portadores da mutação BRCA2 têm taxas de sobrevivência inferiores às dos doentes que não têm esta mutação (Narod *et al*, 2008).

- Não se conhece ainda a função do gene ELAC2/HPC2 mas sabe-se que tem grande expressão nos testículos dos primatas, que interfere na proliferação das células germinativas e que interfere com o complexo γ -tubulina do fuso mitótico (Campbell-Walsh, 2007).
- O gene MSMB codifica a PSP94, uma proteína sintetizada nas células epiteliais prostáticas, que faz parte do líquido seminal. A falta de expressão da PSP94 está associada a recorrência após prostatectomia radical, o que sugere que o polimorfismo deste gene poderá estar associado ao risco da doença (Guy M *et al*, 2009).
- O gene LMTK2 codifica uma proteína sinalizadora, o que significa que poderá vir a ser um novo alvo de tratamento farmacológico (Guy M *et al*, 2009).

<i>Gene</i>	<i>Função</i>
ELAC2/HP2	Desconhecida
RNase L/HPC1	Apoptose e susceptibilidade à infecção
SR-A/MSR1	Inflamação
OGG1	Reparação do DNA
CHEK2	Sinalização de alterações do DNA Controlo do ciclo celular Indução da apoptose
BRCA2	Reparação do DNA
PON1	Antioxidante
MIC-1	Inflamação
MSMB	Codifica a proteína PSP94
LMTK2	Codifica proteína sinalizadora

Tabela 1: Genes de susceptibilidade do cancro da próstata.

Concluindo, ter antecedentes familiares de cancro da próstata é um factor de risco comprovado para desenvolver esta doença. Ter o pai ou um irmão com a doença duplica

o risco de a desenvolver, sendo este ainda maior se existirem vários membros da família afectados, e se estes forem diagnosticados antes dos 55 anos.

4. Pertencer a uma população com um estilo de vida ocidental

O estilo de vida dos países ocidentais é um importante factor de risco para o cancro da próstata. Os motivos que justificam esta situação estão ainda sob investigação.

A incidência do cancro da próstata varia muito entre países e populações, podendo as taxas desta doença variar mais de 100 vezes. A taxa de incidência anual mais baixa verifica-se na Ásia (1,9 casos por 100000 em Tianjin, China) enquanto que a mais alta se verifica nos Estados Unidos e países Escandinavos, especialmente em americanos de raça negra (272 casos por 100.000) (Campbell-Walsh, 2007).

À semelhança do que aconteceu nos Estados Unidos, a incidência da doença aumentou em muitos países desde o início da década de 1990.

A taxa de mortalidade também varia muito entre países, sendo a mais elevada na Suécia (23 por 100000 por ano) e a mais baixa na Ásia (<5 por 100000 por ano em Singapura, Japão e China) (Campbell-Walsh, 2007).

O ambiente tem um papel muito importante na variação do risco de cancro da próstata. Quando os habitantes de uma região de baixa incidência migram para uma região de alta incidência, o risco aumenta significativamente, em relação ao risco verificado na sua população de origem (Wigle D *et al*, 2008). Assim, os japoneses e chineses que migraram para os Estados Unidos têm maior risco de desenvolver esta doença que os seus familiares que ficaram no Japão ou na China (Fleshner N *et al*, 2007). Ao fim de cerca de 11 anos de vida nos Estados Unidos, já se verifica um aumento no risco (Fleshner N *et al*, 2007). Os seus descendentes têm um risco semelhante ao dos

americanos de raça branca. Por outro lado, a incidência e mortalidade do cancro da próstata tem vindo a aumentar no Japão, à medida que este país se tem tornado mais ocidentalizado. Estes factos sugerem que o ambiente é o responsável pela carcinogénese prostática (Fleshner N *et al*, 2007).

No entanto, os americanos de origem asiática têm menor incidência de cancro da próstata que os americanos de raça branca, o que indica que a genética tem um papel muito importante na determinação da predisposição para este tumor

Concluindo, o aumento na incidência e mortalidade do cancro da próstata quer nos países asiáticos, quer na população que migra para os países ocidentais, sugere que o estilo de vida ocidental é um factor de risco importante para o cancro da próstata.

5. Inflamação e Infecção

A inflamação crónica devida à hiperproliferação celular reparadora de estragos nos diferentes tecidos, contribui para o desenvolvimento de carcinomas do cólon, esófago, estômago, bexiga e fígado. Há evidência epidemiológica, histológica e genética que sugere que este processo poderá também estar na origem do desenvolvimento do cancro da próstata (Campbell-Walsh, 2007).

Existe evidência epidemiológica que sugere que o cancro da próstata também poderá ter uma etiologia infecciosa. Duas meta-análises relativas a 34 estudos caso-controlo encontraram uma associação estatisticamente significativa entre cancro da próstata e antecedentes pessoais de doença sexualmente transmissível ou de prostatite (Dennis e Dawson, 2002). Existe evidência que suporta uma associação positiva entre a presença

de anticorpos para a sífilis, papilomavirus humano, vírus Herpes 8 e o cancro da próstata (Campbell-Walsh, 2007). Dois estudos demonstraram a presença de vírus patogénicos no tecido prostático humano, incluindo o poliomavírus, o papilomavírus humano e o citomegalovírus (Zambrano *et al*, 2002; Samanta *et al*, 2003). Foi recentemente identificado um retrovírus que provavelmente está relacionado com a carcinogénese prostática, o retrovírus “Xenotropic murine leukemia-related retrovirus” (Singh IR *et al*, 2010).

A existência de infiltrados inflamatórios e de lesões histológicas denominadas atrofia proliferativa inflamatória, são frequentes em biópsias prostáticas. A atrofia proliferativa inflamatória consiste num espectro de lesões caracterizado por atrofia epitelial, baixo índice apoptótico e índice proliferativo elevado, usualmente associados a infiltrados inflamatórios. A reacção inflamatória associada à atrofia proliferativa inflamatória pode incluir infiltrados mononucleares no estroma e macrófagos ou neutrófilos no lúmen glandular ou no epitélio. Pensa-se que a atrofia proliferativa inflamatória é uma lesão regenerativa consequente à infecção ou ao traumatismo celular provocado pela hipóxia, infecção ou auto-imunidade e que o seu estado hiperproliferativo pode dar origem ao cancro. A atrofia proliferativa inflamatória é encontrada com frequência associada a neoplasias prostáticas intra-epiteliais de alto grau ou associada a carcinomas iniciais (Campbell-Walsh, 2007).

Pelo exposto podemos concluir que quer a inflamação, quer a infecção da próstata são factores de risco do cancro da próstata.

6. Factores de risco hormonais

Há muito que se pensa que os níveis plasmáticos de hormonas sexuais estão associadas com o risco de desenvolver cancro da próstata, uma vez que este responde favoravelmente à privação de androgéneos e que os homens castrados não o desenvolvem (Roddan A *et al* , 2008).

6.1. Androgéneos

Os androgéneos influenciam o desenvolvimento, a maturação e a manutenção da próstata, afectando tanto a proliferação como a diferenciação do epitélio luminal. O androgéneo com acção mais potente na próstata é a dihidrotestosterona (DHT), que resulta da metabolização da testosterona pela enzima 5 α -redutase, tipo II (Mononen *et al*, 2009) (ver figura 6).

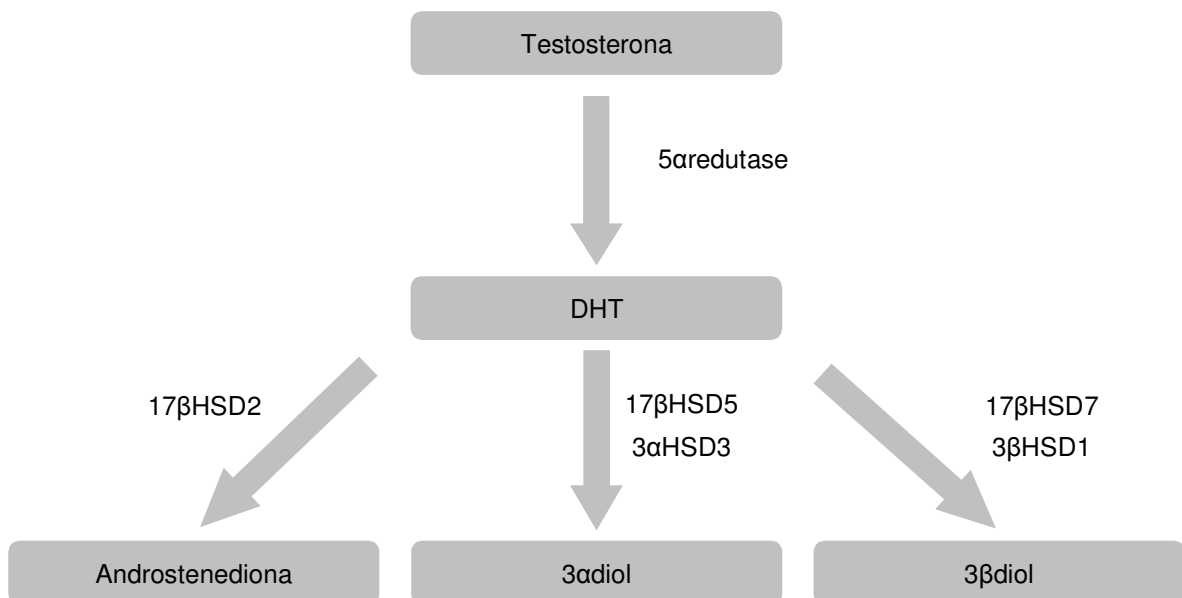


Fig. 6: Metabolização da testosterona e da dihidrotestosterona na próstata.

DHT: dihidrotestosterona

HSD: Hidroxiesteróide desidrogenase

Adaptado de Mononen *et al*, 2009

A DHT liga-se aos receptores de estrogéneos, para os quais tem mais afinidade que a testosterona (Campbell-Walsh, 2007).

A existência de 5 α -redutase tipo II é um pré-requisito para o normal desenvolvimento de próstata, bem como dos órgãos sexuais masculinos. Assim, as ecografias transrectais de homens com défice hereditário de 5 α -redutase mostram pouquíssimo tecido prostático, cujas biópsias revelam a existência de estroma e a ausência de epitélio. A exposição insuficiente da próstata à DHT protege contra o desenvolvimento da neoplasia (Campbell-Walsh, 2007). Por outro lado, o défice de testosterona poderá também proteger da doença, o que se verifica pela atrofia prostática observada em homens submetidos à castração cirúrgica (Campbell-Walsh, 2007).

Wu *et al* demonstraram que o rácio DHT/Testosterona é elevado em americanos de raça negra, intermédio em americanos de raça branca e inferior em americanos de origem asiática, o que está de acordo com as taxas de incidência e de mortalidade que se verificam nestes grupos étnicos (Wu *et al*, 1995). Mais uma razão para pensarmos que diferentes concentrações de androgéneos têm influência na carcinogénese prostática.

Embora a exposição do tecido prostático aos androgéneos pareça ser um pré-requisito para o posterior desenvolvimento da neoplasia, a duração e a intensidade de exposição necessárias para desencadear a carcinogénese são desconhecidas (Campbell-Walsh, 2007). Particularmente, não sabemos ainda se as concentrações plasmáticas normais de androgéneos estão associadas ao risco de cancro da próstata.

Uma meta-análise de 18 estudos prospectivos não encontrou diferenças nas concentrações plasmáticas de androgéneos e o risco de tumor (Roddam *et al*, 2008).

Existe a hipótese de que a incidência mais elevada de cancro da próstata observada em americanos de raça negra, poderá estar relacionada com os níveis elevados de androgéneos plasmáticos, o que foi sugerido por um estudo que demonstra que os

jovens americanos de raça negra têm níveis plasmáticos de testosterona cerca de 15% superiores aos dos de raça branca (Campbell-Walsh, 2007).

Os resultados do Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) reforçaram a ideia de que os androgéneos têm um importante papel na carcinogénese prostática. O PCPT foi um ensaio que envolveu 18.882 homens e durou 7 anos. A uma parte dos homens foi administrado finasteride, um fármaco que bloqueia a isoenzima tipo II da 5 alfa reductase, enquanto que aos outros foi administrado um placebo. 24% dos que tomaram o placebo desenvolveram cancro da próstata durante o estudo, enquanto que apenas 18,4% dos homens que tomaram finasteride desenvolveram a neoplasia no mesmo período (Fleshner N *et al*, 2007).

6.2. Estrogéneos

A influencia dos estrogéneos no cancro da próstata continua controverso. Há quem lhes atribua um efeito protector, através da inibição do crescimento das células epiteliais; há quem lhes atribua um efeito deletério, por induzirem a inflamação juntamente com os androgéneos, ou por originarem metabolitos mutagénicos (Campbell-Walsh, 2007).

O estradiol promove o crescimento das células epiteliais prostáticas ao ligar-se ao receptor alfa de estrogéneos, e inibe o seu crescimento por efeitos mediados pelo receptor beta de estrogéneos (Campbell-Walsh, 2007). Os receptores beta de estrogéneos poderão desempenhar um papel importante na iniciação do cancro da próstata (Zhu *et al*, 2004).

No entanto, os dados sobre os níveis plasmáticos de estrogéneos e o cancro da próstata são pouco claros (Campbell-Walsh, 2007).

Uma meta-análise de 8 estudos de coorte não encontrou associação entre os níveis plasmáticos de estrogéneos e o cancro da próstata (Wigle *et al*, 2008).

Concluindo, os estrogéneos são ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

6.3. Eixo Insulin-like Growth Factor

A *Insulin-like Growth factor 1* (IGF-1), é uma hormona peptídica que promove o crescimento na infância e na adolescência e relaciona-se com a massa corporal do adulto. A IGF-1 promove a proliferação celular e inibe a apoptose, quer em células prostáticas normais, quer em neoplásicas *in vitro*. Esta hormona circula ligada a proteínas transportadoras, sendo a mais frequente a *insulin-like factor binding protein 3* (IGFBP-3). Na próstata, a IGFBP-3 promove a apoptose e poderá mediar a inibição do crescimento através da 1,25-dihidroxitamina D (Boyle *et al*, 2001). A IGFBP-3 pode ser clivada pela PSA, o que reduz a sua actividade pró-apoptótica (Campbell-Walsh, 2007).

Vários estudos suportam uma associação positiva entre o nível plasmático de IGF-1 e o cancro da próstata (Roddam *et al*, 2008). Roddam *et al*, analisaram 12 estudos independentes e concluíram que o aumento dos níveis plasmáticos de IGF-1 está associado a um ligeiro aumento no risco de cancro da próstata (Roddam *et al*, 2008). Os dados sobre a associação da IGFBP-3 com o risco de cancro da próstata são inconsistentes (Roddam *et al*, 2008).

Pelo exposto podemos concluir que existe evidência que suporta que níveis plasmáticos elevados de IGF-1 são factor de risco para esta doença.

6.4. Leptina

A leptina, uma hormona peptídica produzida pelos adipócitos, contribui para o controlo do peso corporal, uma vez que inibe a vontade de ingerir alimentos, e estimula o gasto de energia (Hsing A *et al*, 2008).

Os níveis plasmáticos de leptina são mais elevados em pessoas obesas. Os homens obesos tornam-se resistentes à leptina, tendo níveis plasmáticos de leptina superiores . Sabe-se que a leptina estimula a proliferação das linhas celulares de cancro da próstata.

Para além disto, a leptina parece induzir a expressão do factor de crescimento endotelial, bem como do factor de crescimento dos fibroblastos, e estimula a migração celular (Campbell-Walsh, 2007).

A associação entre a concentração plasmática de leptina e o risco de cancro da próstata não tem sido consistente (Hsing A *et al*, 2009).

As dietas hipercalóricas têm sido consideradas como possíveis contribuintes para a metastização do cancro da próstata, possivelmente através do da concentração plasmática de leptina (Campbell-Walsh, 2007).

Concluindo, os níveis plasmáticos elevados de leptina são ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

7. Factores dietéticos

Vários estudos epidemiológicos sobre migrantes e variações geográficas sugerem que os factores dietéticos poderão contribuir para o desenvolvimento do cancro da próstata

(Botswick *et al*, 2004). A suportar esta hipótese está o facto de se verificar um aumento da incidência da doença na primeira geração de imigrantes para os Estados Unidos provenientes do Japão e da China (Fleshner N *et al*, 2007).

Estes dados sugerem que os factores dietéticos poderão contribuir para a conversão de tumores latentes para tumores com manifestações clínicas. Há uma forte relação positiva entre a incidência do cancro da próstata e a incidência de outras neoplasias influenciáveis pela dieta, tais como o cancro da mama ou do cólon (Botswick *et al*, 2004).

7.1. Gorduras alimentares

O papel da dieta na cascata de eventos que levam ao desenvolvimento do cancro da próstata tem despertado a atenção de muitos investigadores, especialmente no que concerne às gorduras (Campbell-Walsh, 2007).

Vários estudos epidemiológicos sugerem que a ingestão elevada de gorduras constitui um importante factor de risco. Pensa-se que a gordura alimentar provoca um aumento dos níveis plasmáticos de androgéneos (Campbell-Walsh, 2007).

Tanto a taxa de incidência como a taxa de mortalidade do cancro da próstata estão relacionadas com dietas ricas em lípidos, principalmente gorduras poliinsaturadas. Os potenciais mecanismos de acção incluem as alterações induzidas pelos lípidos na homeostasia hormonal, e a introdução de stress oxidativo (Fleshner N *et al*, 2007).

Níveis elevados de lípidos alimentares estimulam a proliferação de células malignas prostáticas, quer *in vitro*, quer *in vivo*. Vários estudos em animais mostraram que uma dieta hipolipídica pode provocar diminuição do crescimento de tumores androgéneo-dependentes (Campbell-Walsh, 2007).

Pensa-se que a proliferação das células prostáticas neoplásicas poderá ser influenciada por determinados ácidos gordos alimentares. Assim, o ácido alfa-Linoleico, um ácido gordo ómega-3, parece estar associado ao risco de cancro da próstata (Fleshner N *et al*, 2007). Segundo Simon, os estudos que avaliaram a relação entre as concentrações de ácido alfa-Linoleico e esta neoplasia produziram resultados inconsistentes e níveis plasmáticos elevados de ácido alfa-Linoleico poderão estar associados a um ligeiro aumento no risco da doença (Simon *et al*, 2009).

A análise de um estudo prospetivo multicêntrico que envolveu 142.520 homens, o “European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ” não encontrou associação entre as gorduras da dieta e o risco de cancro da próstata (Crowe, F *et al*, 2008).

Concluindo, as gorduras alimentares são ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto

7.2. Lacticíneos

O papel dos lacticínios na etiologia do cancro da próstata tem sido controverso.

Em 2000, num estudo caso-controlo realizado em Atenas, verificou-se que o consumo de lacticíneos estava positivamente associado com o risco de cancro da próstata (Bosetti C *et al*, 2000).

Raimondi *et al*, realizaram um estudo de caso-controlo que envolveu 197 doentes e igual número de controlos, no Canadá, tendo concluído que os lacticíneos, principalmente o leite, são factores de risco para o cancro da próstata. Não se conhecem ainda os mecanismos que justificam este facto (Raimondi S *et al*, 2010).

7.3. Vitamina E

A vitamina E é um importante agente anti-oxidante e pensa-se ter muitos efeitos benéficos em várias patologias crónicas. Vários estudos têm comprovado o efeito anti-oxidante, anti-mutagénico e imunomodulador da vitamina E, inibindo a ocorrência e a progressão de lesões celulares (Marques *et al*, 2003).

Vários estudos associam o consumo de vitamina E à redução do risco de cancro da próstata, principalmente em fumadores (Kirsh VA *et al*, 2006).

Pelo exposto podemos concluir que a ingestão insuficiente de vitamina E é um factor de risco para o cancro da próstata.

7.4. Selénio

O Selénio é igualmente um importante agente anti-oxidante. Existe uma grande variação na concentração de selénio no solo entre regiões e, por conseguinte, nos alimentos. Existe evidência epidemiológica de que as pessoas que vivem em regiões com baixos níveis de selénio têm maior risco de desenvolver doenças neoplásicas (Fleshner N *et al*, 2007).

Diversos trabalhos sugerem que a ingestão elevada de selénio reduz o risco de cancro da próstata (Marques I *et al*, 2003); e que o selénio quer *in vitro*, quer *in vivo*, tem propriedades anti-neoplásicas, através da indução da apoptose, da reparação do DNA e da interrupção do ciclo celular, em células prostáticas malignas (Venketeswaran V *et al*, 2002; Nelson MA *et al*, 2002).

De acordo com um estudo desenvolvido em 2006, o “Nutritional Prevention of Cancer”, se os homens cuja concentração plasmática de selénio for inferior a 106 microgramas/L, receberem um suplemento diário de 200 microgramas/L, o risco de desenvolver cancro da próstata diminui significativamente (Duffield AJ, 2003).

Segundo Platz, o selénio pode prevenir o aparecimento de neoplasias da próstata com mau prognóstico, bem como a sua progressão para metastização óssea, mas só em homens que tenham um “terreno genético” susceptível (Platz A *et al*, 2010).

Pelo exposto podemos concluir que a ingestão insuficiente de selénio é factor de risco do cancro da próstata.

7.5. Licopeno

O licopeno é um micronutriente com propriedades anti-oxidantes, cuja principal fonte é o tomate, quer cru, quer cozinhado. Sabe-se que a biodisponibilidade do licopeno é superior no tomate cozinhado e nos processados de tomate, tais como: concentrado, molho, sumo e sopa (Fleshner N *et al*, 2007).

As pessoas que fazem uma alimentação rica em tomate correm menor risco de desenvolver doenças neoplásicas, incluindo o cancro da próstata (Giovanucci E *et al*, 2005). Giovanucci demonstrou que os homens que consomem tomate ou processados de tomate 10 vezes por semana correm 1/3 do risco de desenvolver cancro da próstata, relativamente aos que consomem menores quantidades de tomate (Giovanucci E *et al*, 2005).

Pelo exposto podemos concluir uma dieta pobre em tomate é factor de risco para o cancro da próstata.

7.6. Vitamina D e cálcio

A vitamina D, cujo metabolito activo é a 1,25-dihidroxitamina D₃, é uma vitamina essencial que pertence à superfamília das hormonas esteróides. As fontes humanas são a dieta e a exposição solar, que converte na pele a forma inactiva de vitamina D na sua forma activa. O interesse do estudo da vitamina D como determinante do risco de cancro da próstata resulta de algumas observações epidemiológicas (Campbell-Walsh, 2007), tais como:

- Os habitantes de países nórdicos, com menor exposição solar, têm taxas de mortalidade por cancro da próstata superiores.
- O cancro da próstata é mais frequente em homens mais velhos, em que é mais frequente o défice de vitamina D, quer por menor exposição solar, quer por diminuição das hidrolases responsáveis pela síntese da forma activa da vitamina D.
- Os homens de raça negra, cuja melanina impede que a radiação UV active a vitamina D, têm as maiores taxas mundiais de incidência e de mortalidade por cancro da próstata.
- Dietas ricas em cálcio, que provocam diminuição dos níveis plasmáticos de vitamina D, associam-se a um maior risco de desenvolver cancro da próstata.
- Os Japoneses, cuja fonte principal de vitamina D é o peixe da dieta, têm menor incidência de cancro da próstata.

As células do cancro da próstata têm receptores da vitamina D, tendo alguns estudos demonstrado um efeito antiproliferativo desta vitamina nas linhas celulares malignas, por paragem do ciclo celular (Schwartz *et al*, 2007, Li *et al*, 2007).

Alguns estudos não encontraram associação entre os níveis de vitamina D e o risco de cancro da próstata (Platz *et al*, 2004).

Relativamente ao cálcio, um estudo de coorte prospectivo que envolveu 65321 homens, o "Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort", demonstrou um aumento ligeiro no risco relativo de 1,6 para dietas muito ricas em cálcio (>2000mg/dia) (Giovannucci E *et al*, 2007).

Estes resultados controversos relativamente à vitamina D, ao cálcio e ao risco de cancro da próstata, podem ser explicados pela existência de variações no receptor desta vitamina. Estes polimorfismos originam receptores com menor actividade e estão associados com o aumento da progressão da doença, bem como com o aumento de recorrências após a prostatectomia radical (Williams *et al*, 2004, Chen L *et al*, 2009).

Concluindo, consideramos que quer o défice de vitamina D, quer a ingestão excessiva de cálcio (>2000mg/dia) são factores de risco para o cancro da próstata.

8. Obesidade

A obesidade é um importante problema de saúde que tem sido associado a algumas formas de cancro. No entanto ainda não se provou o seu papel no cancro da próstata.

Nos mamíferos, a gordura branca tem actividade endócrina, segregando citocinas, bem como os respectivos receptores. Alguns estudos mostraram que o Índice de massa corporal (IMC) e a circunferência abdominal estão relacionados com o aumento do stress oxidativo (Campbell-Walsh, 2007).

O tratamento da obesidade, através da redução das gorduras alimentares e do aumento do exercício físico, reduz o stress oxidativo, o que sugere que estas mudanças de hábitos poderão reduzir o risco de cancro da próstata (Campbell-Walsh, 2007).

Hsing A *et al* analisaram mais de 40 estudos sobre o efeito da obesidade na etiologia do cancro da próstata, tendo concluído que os resultados destes estudos são inconsistentes.

Pelo contrário, verificaram que existe evidência de que a obesidade se relaciona com

maior agressividade, progressão e mortalidade do cancro da próstata (Hsing A *et al*, 2007).

Concluindo, a obesidade constitui ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

9. Consumo de bebidas alcoólicas

A relação entre o consumo de bebidas alcoólicas e o risco de cancro da próstata continua controverso.

Uma revisão de estudos epidemiológicos relevantes não encontrou aumento do risco de cancro da próstata entre consumidores moderados de bebidas alcoólicas (Breslow e Weed, 1998). Um estudo de coorte encontrou um aumento dependente da dose, no risco de cancro da próstata, para homens que consomem mais de 3 bebidas brancas por dia durante pelo menos 11 anos (Sesso *et al*, 2001).

Outro estudo concluiu que o risco de cancro da próstata não tem relação com o consumo de bebidas alcoólicas, e que o consumo de um a três copos de vinho tinto por semana tem efeito protector (Marieke Schoonen *et al*, 2005).

Zhihong *et al*, analisaram os resultados do Prostate Cancer Prevention Trial no que diz respeito à relação entre o consumo de álcool e o risco de cancro da próstata e concluíram que o consumo pesado de bebidas alcoólicas (a partir de 50 gramas de álcool por dia) está associado a um aumento no risco de cancro da próstata de alto grau de 101%; e que consumo pesado de cerveja se associa a um aumento no risco de cancro da próstata de alto grau de 189%). Em relação ao padrão de consumo ocasional (a partir

de 4 bebidas por dia, até 5 dias por semana), não encontraram relação entre este e o risco de cancro da próstata (Zhihong *et al*, 2009).

Zhihong *et al* concluíram que o consumo moderado de bebidas alcoólicas não se associa com o aumento do risco, enquanto que o consumo pesado de bebidas alcoólicas aumenta o risco de cancro da próstata de alto grau (Zhihong *et al*, 2009).

Não se conhece o motivo pelo qual o consumo pesado de cerveja se associa a um aumento no risco de cancro da próstata de alto grau (Zhihong *et al*, 2009).

Os mecanismos pelos quais o consumo de bebidas alcoólicas poderá ser carcinogéneo poderão incluir:

- O álcool afecta o metabolismo dos carcinogéneos e dificulta o processo de reparação do DNA (Campbell-Walsh, 2007).
- O álcool poderá agredir o DNA, através do stress oxidativo que provoca .(Campbell-Walsh, 2007).
- Quando consumido em grandes quantidades, o álcool poderá perturbar a resposta imunitária e provocar défices de micronutrientes (Campbell-Walsh, 2007).

Sabe-se que o tubo digestivo e o fígado são particularmente susceptíveis a estes efeitos do álcool. Ainda não se conhece a susceptibilidade da próstata a estes efeitos (Jemal *et al*, 2009).

Concluindo, o consumo de bebidas alcoólicas constitui ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

10.Síndrome Metabólico

A hipótese de o Síndrome Metabólico constituir um factor de risco para o cancro da próstata, tem sido defendida recentemente, no entanto, ainda não existe evidência que suporte esta hipótese (Hsing A *et al*, 2007).

O síndrome metabólico, ou síndrome de insulino-resistência, engloba um conjunto de alterações metabólicas que incluem a tolerância à glicose, a dislipidemia, a hipertensão arterial e a obesidade. Um recente estudo de caso-controlo realizado em homens americanos de raça negra, reportou um aumento de 90% no risco de desenvolver cancro da próstata em portadores de síndrome metabólico (Beeb-Dimmer J *et al*, 2007). Da mesma forma, dois estudos Finlandeses encontraram uma associação positiva entre o síndrome metabólico e o risco de desenvolver cancro da próstata (Laukkanen *et al*, 2004; Lund L *et al*, 2006).

Por outro lado, um estudo americano que envolveu 6429 homens, encontrou uma relação inversa entre o síndrome metabólico e o risco de cancro da próstata (Tande AJ *et al*, 2006).

Concluindo, o síndrome metabólico constitui ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

11.Diabetes

Apesar de estar fortemente associada à obesidade e à insulino-resistência, a diabetes tem sido consistentemente associada com a redução do risco de cancro da próstata (Wigle *et al*, 2008), embora a magnitude desta associação seja modesta (Hsing A *et al*, 2008).

Desde 2004, vários estudos publicados mostram uma diminuição no risco de cancro da

próstata associada à diabetes (Coker A *et al*, 2004; Tavani, A *et al*, 2005; Chan JM *et al*, 2005). Esta diminuição do risco tem sido atribuída em parte à diminuição das concentrações plasmáticas de insulina, de testosterona, e de IGF-1, que se verifica nos doentes com diabetes (Hsing A *et al*, 2008).

Concluindo, a diabetes constitui um factor de risco negativo do cancro da próstata.

12.Sedentarismo

De acordo com três estudos de coorte realizados, a actividade física regular reduz ligeiramente o risco de cancro da próstata (Nilsen T *et al*, 2006). Esta ideia foi reforçada por um recente estudo de coorte, que concluiu que os homens com maior actividade física têm menor risco de desenvolver cancro da próstata (Orsini *et al*, 2009).

De acordo com um recente estudo desenvolvido por Moore *et al*, a prática regular de exercício físico de intensidade moderada a intensa durante a juventude, reduz o risco subsequente de desenvolver cancro da próstata. Este efeito é mais marcado nos homens de raça negra (Moore *et al*, 2009).

Segundo Wigle, existe evidência que suporta que o exercício físico é um factor protector desta doença (Wigle *et al*, 2008).

São necessários mais estudos para sabermos se o sedentarismo é um factor de risco para o cancro da próstata. No entanto, podemos recomendar a prática regular de exercício físico, que consiste no mínimo em andar em passo acelerado ou andar de bicicleta durante pelo menos 30 minutos, 5 dias por semana (Orsini *et al*, 2009).

13.Tabagismo

O tabagismo poderá ser um factor de risco para o cancro da próstata, por provocar um aumento dos níveis plasmáticos de androgéneos, aumentar a exposição ao cádmio e provocar stress oxidativo. Tanto os estudos caso-controlo como os de coorte originaram resultados controversos, e nenhum deles demonstrou uma relação clara de dose-resposta (Cox *B et al*, 2006). No entanto, alguns estudos relataram associação entre tabagismo e estadios mais avançados de diagnóstico, e aumento da mortalidade (Botswick *et al*, 2004).

Pelo exposto, o tabagismo constitui ainda um factor de risco controverso do cancro da próstata, sendo necessária investigação adicional para esclarecer este assunto.

14.Antecedentes de Vasectomia

Dois estudos de coorte realizados por Giovannucci em 1993 sugeriram que haveria relação entre a vasectomia e risco de cancro da próstata (Giovannucci *et al*, 1993a, 1993b). O risco aumentaria com o tempo, sendo maior para os homens que realizaram a vasectomia em idades mais jovens. Uma meta-análise de 2002 encontrou um risco acrescido de 1.37, com um aumento de 10% para cada 10 anos adicionais desde a realização da vasectomia (Dennis *et al*, 2002).

Um recente estudo de caso-controlo não encontrou qualquer relação entre o risco de cancro da próstata e factores como: a idade da realização da vasectomia, ou o número de anos que passaram desde a sua realização (Holt S *et al*, 2008). Assim, ter sido submetido a vasectomia não constitui factor de risco para cancro da próstata.

15. Actividade sexual

Foi colocada a hipótese de que a actividade sexual aumentaria o risco de desenvolver cancro da próstata, devido à conseqüente exposição a agentes infecciosos. Alguns estudos encontraram relação entre início precoce da vida sexual, número de parceiros sexuais e cancro da próstata, no entanto, estes estudos não foram consistentes (Campbell-Walsh, 2007).

Dois estudos encontraram um efeito protector contra o cancro da próstata para ejaculações frequentes (Giles *et al*, 2003; Leitzmann *et al*, 2004). No estudo de Giles, o efeito protector observou-se em homens que referiram mais de 5 ejaculações por semana aos 20 anos. O estudo de coorte de Leitzmann demonstrou efeito protector em homens que referiram mais de 21 ejaculações por mês aos 20 e aos 40 anos. A base biológica deste efeito é desconhecida.

Pelo exposto, não existe ainda evidência que suporte que a actividade sexual constitui um factor de risco do cancro da próstata.

16. Infertilidade

Walsh *et al*, em 2010, estudaram a ocorrência subsequente de cancro da próstata, num grupo de 22.562 homens diagnosticados com infertilidade entre 1967 e 1998, tendo concluído que estes têm maior risco de desenvolver cancro da próstata de alto grau. A infertilidade masculina poderá ser um factor de risco precocemente identificável para o desenvolvimento de cancro da próstata de alto grau (Walsh *et al*, 2010).

Em resumo, os factores de risco comprovados do cancro da próstata são os seguintes:

- Idade
- Pertencer à raça negra
- Ter antecedentes familiares de cancro da próstata
- Pertencer a uma população com estilo de vida ocidental
- Inflamação e/ou Infecção da próstata
- Androgéneos endógenos
- Níveis elevados de IGF-1
- Défice de Vitamina E
- Défice de Selénio
- Défice de Licopeno
- Défice de Vitamina D
- Ingestão excessiva de Cálcio (>2000 mg/dia)
- Infertilidade

A Diabetes é um factor de risco negativo do cancro da próstata, ou seja, é factor protector da doença.

Os factores de risco controversos do cancro da próstata são os seguintes:

- Estrogéneos endógenos
- Níveis elevados de Leptina
- Gorduras alimentares
- Lacticíneos
- Obesidade
- Síndrome Metabólico
- Alcoolismo
- Tabagismo
- Sedentarismo

Considerações Finais

A redução da morbilidade e da mortalidade associadas ao cancro da próstata, a doença maligna mais frequentemente diagnosticada nos homens, nos países ocidentais, é um problema de primeira linha em termos de saúde pública. O facto da incidência desta doença ser superior nos países ocidentais sugere que se trata duma doença passível de prevenção.

O facto de as lesões precursoras desta doença surgirem cerca de 20 anos antes das suas manifestações clínicas, sugere que a carcinogénese prostática é um processo lento e demorado. Temos então a oportunidade de intervir antes que a doença se manifeste clinicamente, desenvolvendo estratégias de prevenção eficazes, que passam, quer pela evicção de factores de risco, quer pela quimioprevenção.

Embora sejam conhecidos alguns factores de risco do cancro da próstata, este conhecimento não se traduz facilmente em estratégias preventivas da doença. Alguns factores de risco, apesar de bem conhecidos, como a idade, a raça, os antecedentes familiares e a nacionalidade, são impossíveis de modificar. Outros, tais como a ingestão de gordura alimentar saturada, o tabagismo, o sedentarismo, o consumo regular de bebidas alcoólicas e a obesidade são controversos, mas a sua evicção tem outros grandes benefícios que a justificam, sendo a redução do risco de cancro da próstata, um benefício adicional.

Aumentar o consumo de vegetais, nomeadamente de tomate e seus processados, reduzir o consumo calórico, o consumo de lípidos e substituir o consumo de gorduras saturadas por monoinsaturadas são estratégias razoáveis a propor, uma vez que trazem outros benefícios, para além de possivelmente reduzirem o risco de cancro da próstata.

Existe ainda muita controvérsia relativamente aos factores de risco modificáveis desta neoplasia. A investigação neste campo tem sido escassa até à data, no entanto, estão a decorrer vários estudos sobre este tema. Daqui a alguns anos teremos muito mais a dizer sobre este assunto.

Concluindo, para reduzir o risco de cancro da próstata, podemos recomendar alterações no estilo de vida que consistam em evitar dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, substituir o consumo de gorduras saturadas por monoinsaturadas, evitar o consumo pesado de bebidas alcoólicas; consumir maiores quantidades de frutos e vegetais, praticar no mínimo 30 minutos de exercício físico, 5 dias por semana, evitar as doenças sexualmente transmissíveis e, eventualmente, aconselhar suplementos com vitaminas D e E e selénio.

Referências Bibliográficas:

Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al: Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Eng J Med* 2010;362(13):1192-202

Jemal A, Siegel R, Ward, Hao Y, Xu J, Thun, MD, CA *Cancer J Clin: Cancer Statistics*, 2009; 59:225-249

American cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2009*. Atlanta: American Cancer Society; 2010: www.cancer.org

Bangsi D, Zhou J, Sun Y, Patel NP, Darga LL, Heilbrun LK et al: Impact of a genetic variant in CYP3A4 on risk and clinical presentation of prostate cancer among white and African-American men. *Urol Oncol* 2006; 24: 21.

Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Cooney KA. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer* 2007;109:875– 81

Bosetti C, Tzonou A, Lagiou P, Negri E, Trichopoulos D, Hsieh CC: Fraction of prostate cancer incidence attributed to diet in Athens, Greece. *Eur J Cancer Prev*. 2000 Apr;9(2):119-23.

Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D et al: Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; 101:2371-2490

Breslow RA, Weed DL: Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer*. 1998;30(1):1-13.

Campbell-Walsh *Urology*: Wein, Kavoussi, Novick, Partin, Peters 9th Edition 2007. Vol. 3; 2854:2873.

Cancer facts and figures for African Americans 2009-2010. American cancer Society, 2010: www.cancer.org

Cancer Research UK: www.cancerresearchuk.org

Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet*. 2002 Feb;30(2):181-4.

Casey G, Neville PJ, Plummer SJ, Xiang Y: RNASEL Arg462Gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nat Genet*. 2002 Dec;32(4):581-3.

Chan JM, Latini DM, Cowan J, Duchane J, Carroll PR. History of diabetes, clinical features of prostate cancer, and prostate cancer recurrence-data from CaPSURE (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16:789–97.

Chavarro JE, Stampfer MJ, Li H, Campos H, Kurth T, Ma J. A prospective study of polyunsaturated fatty acid levels in blood and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1364–70.

Chen L, Davey Smith G, Evans DM, Cox A, Lawlor DA, Donovan J: Genetic variants in the vitamin d receptor are associated with advanced prostate cancer at diagnosis: findings from the prostate testing for cancer and treatment study and a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Nov;18(11):2874-81.

Coker AL, Sanderson M, Zheng W, Fadden MK. Diabetes mellitus and prostate cancer risk among older men: population-based case-control study. *Br J Cancer* 2004;90:2171–5.

Cox B, Sneyd M, Paul C, Skegg D: Risk factors for prostate cancer: A national case-control study. *Int. J. Cancer*: 119, 1690–1694 (2006)

Crowe F et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1405-13

Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the Risk of Prostate Cancer: a Meta-Analysis Examining Vasectomy Status, Age at Vasectomy, and Time Since Vasectomy. *Prostate Cancer & Prostatic Dis* 2002;5:193.

Dennis LK, Dawson DV: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002 Jan;13(1):72-9.

Dennis LK, Lynch CF, Torner JC: Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002 Jul;60(1):78-83.

Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate*. 2000;42: 56-66.

Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF: Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003 Feb;72(2):270-80.

Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer trial. *BJU Int* 2003;91:608–12.

Dupont I, Bodenez P, Berthou F, Simon B, Bardou LG, Lucas D. Cytochrome P-450 2E1 activity and oxidative stress in alcoholic patients. *Alcohol Alcohol*. 2000;35:98-103.

Edwards SM, Eeles RA. Unravelling the genetics of prostate cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129C: 65–73.

Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P: Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet.* 2003 Jan;72(1):1-12.

Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Olama AA, Guy M, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40: 316–21.

Fiorentino M, Capizzi E, Loda M Blood and Tissue Biomarkers in Prostate Cancer: State of the Art *Urol Clin N Am* 37 (2010) 131–141

Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venketeswaran V. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol.* 2004;171:S19–24

Fleshner N, Ziotto A: Prostate Cancer Prevention; Past, Present and Future. *Cancer,* 2007, 110(9):1889-1999

Foulkes W: Inherited Susceptibility to Common Cancers. *N Engl J Med* 2008; 359: 2143-53.

Giles GG, Severi G, English DR, McCredie MR: Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int.* 2003 Aug;92(3):211-6.

Giovanucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC: A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA.* 1993 Feb 17;269(7):873-7.

Giovanucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer.* 2007;121:1571-1578.

Giovanucci E, Tosteson TD, Speizer FE, Ascherio A, Vessey MP, Colditz GA: A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA.* 1993 Feb 17;269(7):878-82.

Giovanucci E. Tomato products, lycopene, and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr.* 2005;135:2030S–2031S

Giovanucci, E.L., et al., A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med,* 2005. 165(9): p. 1005-10

Gong, Z., et al: Alcohol consumption, Finasteride and Prostate Cancer Risk. Publicado online a 13 de Julho de 2009: www.interscience.wiley.com

Goode EL, Ulrich CM, Potter JD: Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Dec;11(12):1513-30

Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Bergthorsson JT, Manolescu A, et al. Common sequence variants on 2p15 and Xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet* 2008; 40: 281–3.

Guy M et al: Identification of new genetic risk factors for prostate cancer. *Asian Journal of Andrology* 2009. 11:49-55

Holt SK, Salinas CA, Stanford JL: Vasectomy and the risk of prostate cancer. *J Urol*. 2008 Dec;180(6):2565-7

Hsing A, Sacoda L, Chua S: obesity, metabolic syndrome and prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1405-13

Hustinx SR, Cao D, Maitra A, Sato N, Martin ST, Sudhir D: Differentially expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas identified through serial analysis of gene expression. *Cancer Biol Ther*. 2004 Dec;3(12):1254-61.

Instituto Português de oncologia-Porto: www.ipoportو.min-saude.pt

Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10–30.

Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, et al. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:245–254.

Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1646 –50.

Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E: Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA*. 2004 Apr 7;291(13):1578-86.

Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D, Giovannucci EL, Ma J: A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med*. 2007 Mar;4(3):e103.

Littman HK, Bhasin S, Link CL, Araujo AB, McKinley AB. Serum androgen levels in black, Hispanic, and white men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4326–4334.

Lund Haheim L, Wisloff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol* 2006;164:769 –74.

Marchesani M, Hakkarainen A, Tuomainen TP, Kaikkonen J: New paraoxonase 1 polymorphism I102V and the risk of prostate cancer in Finnish men. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 4;95(11):812-8.

Marques I, Pina F, Tomada N, Reis M: Nutrição e carcinoma da próstata. *Acta Urológica* 2003, 20; 25-34

Mononen N, Schleutker J. Polymorphisms in Genes Involved in Androgen Pathways as Risk Factors for Prostate Cancer. *THE JOURNAL OF UROLOGY* Vol. 181, 1541-1549, April 2009

Moore S, Peters Tet al: Age-Specific Physical Activity and Prostate Cancer Risk Among White Men and Black Men. Publicado online a 30 de Julho de 2009: www.interscience.wiley.com

Nelson MA, Reid M, Duffield-Lillico AJ, Marshall JR. Prostate cancer and selenium. *Urol Clin North Am.* 2002;29:67–70.

Newmark HL, Heaney RP: Dairy products and prostate cancer risk. *Nutr Cancer*,2010;62(3):297-9

Nilsen, T.I., P.R. Romundstad, and L.J. Vatten, Recreational physical activity and risk of prostate cancer: A prospective population-based study in Norway (the HUNT study). *Int J Cancer*, 2006. 119(12): p. 2943-7

Ntais C, Polycarpou A and Ioannidis JP: Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 120.

Orsini, N. et al., A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. *Br J Cancer*, 2009. 101(11): p. 1932-8

Park, Y., et al., Calcium, dairy foods, and risk of incident and fatal prostate cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*, 2007. 166(11): p. 1270-9

Patel, A.V., et al., Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of u.s. Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(1): p. 275-9

Platz EA.: Is prostate cancer prevention with selenium all in the genes? *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010 May;3(5):576-8.

Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E: Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* 2004 Apr;15(3):255-65.

Pomerantz MM, Beckwith CA, Regan MM, et al. Evaluation of the 8q24 prostate cancer risk locus and MYC expression. *Cancer Res* 2009;69(13): 5568–74.

Poschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proc Nutr Soc.* 2004; 63:65-71.

Raimondi S, Mabrouk JB, Shatenstein B, Maisonneuve P: Diet and prostate cancer risk with specific focus on daiary products and diatary calcium: A case-control study. *Prostate* 2010[PubMed: 20232354]

Roddam, A.W., et al., Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100(3): p. 170-83

Roddam, A.W., et al., Insulin-like Growth Factors, their Binding Proteins and Prostate Cancer Risk: Analysis of Individual Patient Data from 12 Prospective Studies. *Am Intern Med*.2008;149(7):461-w88.

Samanta M, Harkins L, Klemm K, Britt WJ, Cobbs CS:High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma.*J Urol*. 2003 Sep;170(3):998-1002.

Sarah K. Holt¹, Claudia A. Salinas^{1,2}, and Janet L. Stanford^{1,2}. Vasectomy and Risk of Prostate Cancer. *J Urol*. 2008 December ; 180(6): 2565–2568

Schoonen WM, Salinas CA, Kiemeny LA, Stanford JL: Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men.*Int J Cancer*. 2005 Jan 1;113(1):133-40.

Schwartz GG, Skinner HG: Vitamin D status and cancer: new insights.*Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 Jan;10(1):6-11.

Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM: Silverman RH: Implications for RNase L in prostate cancer biology.*Biochemistry*. *Int J Epidemiol*. 2003 Feb 25;42(7):1805-12.

Simon J, Chen Y, Bent S: The relation of α -linolenic acid to the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(suppl): 1558S–64S. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1405-13

Singh IR, Gorzynski JE, et al: Raltegravir is a potent inhibitor of XMRV, a virus implicated in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *PLoS One*.2010; 5(4):e9948

Tavani A, Gallus S, Bertuzzi M, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer in Italy. *Eur Urol* 2005;47:313–7.

Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, Kraft P, Wacholder S, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 2008; 40: 310–5.

Venketeswaran V, Klotz L, Fleshner NE. Selenium modulation of cell proliferation and cell cycle biomarkers in human prostate carcinoma cell lines. *Cancer Res*. 2002;62:2540–2545.

Vesprini D et al :HPC2 variants and screen-detected prostate cancer.*Am J Hum Genet*. 2001 Apr;68(4):912-7.

Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, Eisenberg ML, Van Den Eeden SK, Croughan MS: Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. Cancer. 2010 May 1;116(9):2140-7.

Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME:Role of hormonal and other factors in human prostate cancer.J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008 Mar;11(3-4):242-59.

Williams H, Powell IJ, Land SJ, Sakr WA:Vitamin D receptor gene polymorphisms and disease free survival after radical prostatectomy. Prostate. 2004 Nov 1;61(3):267-75

Witte J. Multiple: Prostate cancer risk variants on 8q24. Nat Genet 2007; 39: 579–80.

Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, John EM, Gallagher RP, West DW, Hankin J, Teh CZ, Dreon DM, Paffenbarger RS Jr: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995 Oct-Nov;4(7):735-41.

Xiang Y, Wang Z, Murakami J, Plummer S, Klein EA:Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates.Cancer Res. 2003 Oct 15;63(20):6795-801.

Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D:Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk.Nat Genet. 2002 Oct;32(2):321-5.

Zambrano A, Kalantari M, Simoneau A, Jensen JL, Villarreal LP:Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections.Prostate. 2002 Dec 1;53(4):263-76.

Zhihong Gong, Alan R. Kristal, Jeannette M. Schenk, Catherine M. Tangen, Phyllis J. Goodman and Ian M. Thompson: Alcohol Consumption, Finasteride, and Prostate Cancer Risk Results From the Prostate Cancer Prevention Trial; 115:3661–9.

Zhu K, Lee IM, Sesso HD, Buring JE, Levine RS, Gaziano JM. History of diabetes mellitus and risk of prostate cancer in physicians. Am J Epidemiol 2004;159:978–82.