

# PEUT-ON PRÉVENIR LE DÉVELOPPEMENT DU CANCER PROSTATIQUE ?

L. BOUFFIOUX (1), E. WILLEMS (1), D. WALTREGNY (2)

**RÉSUMÉ** : Le cancer de la prostate est devenu dans les pays industrialisés le cancer le plus fréquent. De nombreuses études épidémiologiques et de laboratoire suggèrent que différents facteurs héréditaires, toxiques, hormonaux et alimentaires pourraient intervenir dans le développement et/ou la progression des lésions cancéreuses prostatiques. Dans cette revue, les données concernant l'implication des facteurs alimentaires ont été analysées à la lumière de la littérature récente afin de déterminer si des mesures préventives efficaces et prouvées sont aujourd'hui disponibles. Plusieurs grandes études prospectives randomisées de chimio-prévention du cancer prostatique sont actuellement en cours.

CAN WE PREVENT PROSTATE CANCER DEVELOPMENT?

**SUMMARY** : Prostate cancer is the most frequent cancer in men living in industrialized countries. Numerous epidemiological and laboratory studies suggest that various hereditary, toxic, hormonal, and dietary factors may be involved in the development and/or progression of prostate cancer lesions. Several large prospective randomized trials for the chemo-prevention of prostate cancer are currently ongoing. In this review, data regarding the implication of dietary factors have been analyzed under the light of recent literature in order to determine whether proven efficient prevention is available today.

**KEYWORDS** : Prostate - Neoplasm - Prevention - Epidemiology - Risk factors

## INTRODUCTION

L'application de mesures préventives efficaces, et ce pour toute pathologie, repose sur une connaissance précise des mécanismes biochimiques, physiopathologiques, des causes génétiques, des facteurs toxiques, qui peuvent induire cet état pathologique.

Le cancer de la prostate, qui affecte essentiellement l'homme d'âge mûr, se distingue de nombreuses autres tumeurs par la différence considérable qui existe entre la prévalence des cancers détectés histologiquement – cancers "latents" ou "microscopiques", et celle des carcinomes prostatiques exprimés cliniquement – cancers "cliniques" (1). En 1954, Franks a été le premier à souligner la fréquence extraordinairement élevée de microfoyers de cancer prostatique "latent", à l'examen autopsique de patients décédés d'une autre maladie (2). Lorsque la prostate d'individus âgés de plus de 50 ans, indemnes de toute manifestation clinique de cancer prostatique, est analysée histologiquement à l'examen nécropsique, un adénocarcinome prostatique "microscopique" est en effet découvert dans plus de 30 % des cas (tableau I) (3-5). Ainsi, beaucoup d'hommes meurent *avec* plutôt que *de* leur cancer prostatique. Il est estimé qu'un homme résidant dans un pays industrialisé a environ 42 chances sur 100 de développer un cancer de la prostate "latent"; 9 chances sur 100 de développer la maladie clinique; et 3 chances sur 100 d'en mourir (6-10).

Les données épidémiologiques suggèrent que plusieurs facteurs interviennent dans la progres-

TABLEAU I. PRÉVALENCE DE L'ADÉNOCARCINOME "LATENT" DE LA PROSTATE DANS UNE SÉRIE AUTOPSIQUE DE 173 PATIENTS À DIFFÉRENTS ÂGES (D'APRÈS (5))

Age (années)	n	Cancer prostatique latent (%)
45-54	43	8 (18.6%)
55-64	49	20 (40.8%)
65-74	50	19 (38.0%)
>75	31	16 (51.6%)

sion du cancer "latent" vers le stade "clinique". La probabilité, ajustée à l'âge, d'être porteur d'un cancer "latent" ne varie pas considérablement entre populations d'appartenance raciale ou de pays différents (11). A l'opposé, pour une même tranche d'âges, l'incidence du cancer prostatique "clinique" diffère très significativement selon la région géographique ou la communauté ethnique analysée; elle est près de 100 fois supérieure chez les Afro-américains que chez les Japonais ou les Chinois, et pratiquement 2 fois plus élevée chez les Afro-américains que chez les Caucasiens américains (12).

Ces différences d'incidence, dont la causalité est peut-être sous-tendue par des variations génétiques, sont plus que très certainement modulées par des facteurs environnementaux. En effet, l'incidence du cancer prostatique "clinique" dans un même groupe racial varie selon qu'il s'agit d'hommes vivant dans leur pays d'origine ou de leurs frères ethniques émigrés vers un pays à haute incidence de cancer prostatique. Par exemple, des Japonais qui ont émigré à San Francisco ou à Hawaï ont une incidence de cancer prostatique "clinique" presque trois fois supérieure à celle de Japonais vivant à Osaka (13, 14). De plus, les différences d'incidence s'estompent dans les générations successives de populations émigrées qui adoptent le mode de vie du pays de séjour. Ces études suggèrent que

(1) Etudiant en Médecine.

(2) Chercheur Qualifié F.N.R.S, Service d'Urologie, CHU Sart Tilman Liège.

la progression du cancer prostatique est liée, non seulement à une prédisposition génétique qui pourrait être variable selon l'appartenance raciale, mais également à des facteurs exogènes. Parmi ceux-ci, l'alimentation semble être un élément prépondérant (15).

Les androgènes, hormones mâles essentielles pour le développement et le maintien de la glande prostatique, jouent un rôle prépondérant dans le développement du cancer prostatique (16-17). Aucun cas de cancer de la prostate n'a été décrit chez des individus castrés avant la puberté. L'existence d'une corrélation positive entre le taux sérique d'androgènes et le risque de développer un cancer prostatique reste encore aujourd'hui largement controversée.

L'influence d'autres facteurs, toxiques, infectieux, ou socio-économiques favorisant le développement et/ou la progression du cancer prostatique n'apparaît pas clairement (18). De nombreuses études ne sont pas parvenues à objectiver le rôle de facteurs toxiques (tabac, alcool, irradiation, dioxine, etc.) (19-21) ou sexuels (activité sexuelle, vasotomie) (22, 23) ni à préciser définitivement celui des facteurs génétiques qui sont pourtant suggérés par les études des fratries (24, 25). Par contre, le rôle possible des facteurs alimentaires a fait l'objet de nombreux travaux, ce qui a conduit à plusieurs études et propositions prophylactiques.

#### QUELLES PREUVES OU PRÉSUMPTIONS AVONS-NOUS DU RÔLE DES FACTEURS ALIMENTAIRES DANS LA PROMOTION DU CANCER DE LA PROSTATE ?

De multiples études simples ou randomisées, portant sur des cohortes limitées ou sur de larges échantillons de population ont permis de réunir de multiples informations, dont certaines parfois contradictoires, indiquant l'intervention de ces facteurs alimentaires.

1. D'une manière assez générale, les alimentations riches en fruits et végétaux, pauvres en graisses animales, riches en huiles de poisson, sont considérées comme exerçant un effet bénéfique sur le risque de développer un cancer de la prostate (26-31).

Certaines études contestent cependant ces principes et si l'on considère toutes les études contrôlées, environ la moitié d'entre elles ont établi une relation entre ingestion de graisse animale, saturée et monosaturée et risque de cancer de prostate, tandis que l'autre moitié n'a pas mis en évidence une telle association. Une étude randomisée récente a comparé 689 hommes assignés pendant 4 ans à un régime pauvre en

graisses, riche en fruits, fibres et légumes et 661 hommes sans prescription diététique spéciale (32). Après 4 ans, il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans la distribution des taux de PSA ("prostate specific antigen", marqueur tumoral utilisé pour le dépistage du cancer prostatique) entre les deux groupes et le nombre de cancers de prostate diagnostiqués (22 vs 19) était similaire.

2. *Le rôle du lycopène.*— Différentes études épidémiologiques ont indiqué que l'ingestion de grandes quantités de tomates réduisait significativement le risque de cancer prostatique (33). Le lycopène, un caroténoïde ayant de puissantes propriétés anti-oxydantes a été identifié comme agent protecteur (34) et une étude menée par Kucuk et coll. a suggéré que l'ingestion de lycopène diminuait le taux sérique de PSA (35). Le rôle bénéfique potentiel du lycopène a aussi été souligné de façon corollaire dans une étude menée par les chercheurs de la Harvard Medical School, portant sur 22.000 hommes (40-84 ans) suivis pendant une quinzaine d'années (28); 578 ont développé un cancer prostatique; une comparaison avec un groupe identique de 1.294 patients sans cancer a montré que des taux sériques élevés de lycopène pourraient réduire de 41 % le risque de cancer. Cette étude en a stimulé d'autres dont les résultats sont moins formels (36, 37) et une revue de Kristal et Cohen (38) critique la méthodologie de nombreuses études menées pour étudier l'impact de l'ingestion de lycopène et conclut que des travaux plus structurés, supprimant de nombreux biais environnementaux sont encore nécessaires avant d'affirmer son rôle protecteur.

3. *Le rôle du calcium et de la vitamine D.*— L'étude réalisée par les chercheurs de la Harvard Medical School (28) sur un nombre impressionnant d'hommes, qui ont scrupuleusement répondu à des questionnaires alimentaires tous les 2 ans pendant 10 ans, a suggéré qu'une alimentation riche en calcium (> 2.000 mg/j) pourrait multiplier par 3 le risque de cancer de prostate par rapport aux sujets ingérant moins de 500 mg de calcium par jour. Le rôle de la vitamine D est controversé (39-42). On sait qu'elle exerce un rôle important de régulateur de la croissance et de la différenciation cellulaire dans de nombreux tissus, y compris la prostate (43). Plusieurs études sont en cours afin de mieux préciser son influence.

4. *Le rôle de la vitamine E.*— Dans le courant des années 80, diverses études *in vitro* ont montré que la vitamine E exerçait un effet anti-prolifératif sur diverses lignées de cellules cancéreuses prostatiques (44).

Mais c'est surtout l'étude ATBC (45), menée en Finlande et visant initialement à déterminer si l'alpha-tocophérol et le bêta-carotène pouvaient réduire l'incidence du cancer du poumon chez le fumeur, qui a stimulé l'intérêt du rôle protecteur de la vitamine E dans le cancer de la prostate.

Cette étude, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, qui a enrôlé près de 30.000 hommes a en effet suggéré, subsidiairement, qu'il y avait un nombre significativement moindre de cancers de la prostate chez les sujets randomisés dans le groupe recevant l'alpha-tocophérol.

Une étude clinique conduite à Linxian (Chine) et portant sur 30.000 sujets, a testé l'alpha-tocophérol en association avec le sélénium et d'autres agents afin d'en mesurer l'effet protecteur sur divers cancers. Une association comportant sélénium (50 µg/j), alpha-tocophérol (30 mg/j) et bêta-carotène (15 mg/j) pourrait réduire significativement la mortalité causée par cancer (46).

5. *Le rôle du Sélénium.*— L'effet protecteur d'un oligo-élément, le sélénium, contre le développement d'un cancer a été évoqué à la suite d'une observation indiquant qu'il existait une corrélation négative nette entre la mortalité par cancer et une teneur élevée du sol en sélénium (47). Une série d'études *in vitro* indiquent que le sélénium, en tant qu'agent anti-oxydant, peut inhiber la croissance cellulaire et la synthèse d'ADN et induire l'apoptose (48). Clark et coll. (49) ont réalisé une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle et contrôlée par placebo afin d'étudier l'effet protecteur du sélénium ajouté dans l'alimentation sur l'incidence des tumeurs cutanées. Ils ont observé 1.312 patients pendant une durée moyenne de 6,4 ans. L'apparition d'un cancer de la prostate se révéla presque 3 fois plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe recevant 200 µgr de sélénium par jour (35 vs 13;  $p < 0.001$ ). Pour les autres cancers (côlon, poumon, etc.), l'effet protecteur était moins évident. A la suite de cette étude, Yoshizawa et coll. (50) ont analysé les teneurs en sélénium dans l'ongle du gros orteil, - un reflet du pool en sélénium de l'organisme -, chez les hommes enrôlés dans l'étude de follow-up des professionnels de la santé et ils ont observé une relation inverse, quoique non linéaire, entre ce taux et le risque ultérieur de développer un cancer de la prostate.

Il existe donc un faisceau de présomptions pour accorder à la vitamine E et au sélénium un intérêt tout particulier dans la prévention du cancer de la prostate et toutes ces observations ont

justifié la mise en route d'une importante étude randomisée (Etude SELECT, voir plus loin). Et cependant, des critiques sont émises par certains, avec des arguments fondés, pour remettre en question la méthodologie et le raisonnement qui ont conduit à l'initiation de cette étude (51).

#### **Y-A-T-IL D'AUTRES INFORMATIONS RÉCENTES IDENTIFIANT DES FACTEURS DE RISQUE PERMETTANT D'INSTAURER DES MESURES PRÉVENTIVES ?**

L'"Insulin-like Growth Factor 1" pourrait être impliqué dans le cancer de la prostate. Une étude multi-centrique internationale a suggéré que des taux élevés d'IGF-1 dans le sang sont associés avec un risque significativement accru de cancer de la prostate (52). En outre, l'étude de suivi réalisée par la Harvard Medical School sur les professionnels de la santé a montré que les hommes qui ont développé, entre 1982 et 1997, un cancer de la prostate avaient (au départ) des taux d'IGF-1 plus élevés que ceux n'ayant pas développé la maladie. Chez les hommes de plus de 60 ans, ceux situés dans le quartile le plus élevé pour le taux d'IGF-1 se sont révélés avoir 8 fois plus de chance de développer un cancer de la prostate que ceux du quartile inférieur. Le temps moyen entre l'observation d'un taux élevé d'IGF-1 et le diagnostic de cancer de la prostate était de 7 ans (53). Une méta-analyse regroupant 14 études contrôlées analysant les taux circulants d'IGF-1 et le risque de cancer de la prostate suggère qu'il existe une relation entre des taux élevés d'IGF-1 et d'IGFBP-3 d'une part et le risque de développer un adénocarcinome prostatique d'autre part (54). Ces études indiquent bien entendu que de nouveaux moyens, plus précoces (outre le PSA), seront peut-être disponibles pour soupçonner le cancer de la prostate et, à tout le moins, pour détecter les patients à risque accru de développer un cancer prostatique (55). Elles suggèrent aussi qu'il pourrait être utile d'interférer, à l'aide de nouvelles médications, avec l'axe des IGFs.

#### **Y-A-T-IL DES ARGUMENTS POUR FAVORISER OU S'OPPOSER À UNE MODIFICATION DE L'ENVIRONNEMENT ANDROGÉNIQUE POUR PRÉVENIR LE CANCER DE LA PROSTATE ?**

Nous savons, depuis les travaux des prix Nobel Huggins et Hodges en 1941 (56), que les hormones mâles sont indispensables pour que le cancer prostatique se développe et que la suppression des androgènes conduit, au moins initialement et dans plus de 80 % des cas, à une

régression des lésions cancéreuses prostatiques. Cette hormono-dépendance persiste pendant des périodes plus ou moins longues (de quelques mois à de nombreuses années) avant que les cellules tumorales ne modifient leurs voies métaboliques et recommencent à se multiplier en l'absence d'androgènes (hormono-indépendance). Des tentatives de prévention du cancer de la prostate en visant à perturber l'axe androgénique ont été conduites. Une importante étude randomisée est actuellement en cours pour déterminer si l'administration à long terme d'un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase, enzyme intervenant dans le métabolisme des androgènes, peut réduire l'incidence du cancer prostatique (Étude PCPT, voir plus loin).

Nonobstant les résultats de cette étude, il convient cependant de souligner que la plupart des agents anti-androgéniques actuels, efficaces dans le traitement du cancer paraissent inappropriés pour la prévention, pour diverses raisons: leur coût et surtout leurs effets secondaires: dysfonction sexuelle (impuissance), risque d'ostéoporose, effets vasomoteurs (sudations profuses), risques cardio-vasculaires et autres.

Enfin, les informations restent contradictoires et mal étayées en ce qui concerne le risque potentiel de la prise de DHEA (dihydro-épi-androstérone), drogue à la mode pour "lutter" contre le vieillissement.

## LES GRANDES ÉTUDES RANDOMISÉES EN COURS

1. *Le "Prostate Cancer Prevention Trial" (PCPT) (57).*— C'est une étude de chimio-prévention, financée par le National Cancer Institute, qui a démarré en octobre 1993 et qui a recruté 18.882 patients en l'espace de 3 ans. Ses premiers résultats sont attendus en octobre 2004. Les hommes inclus dans l'étude avaient plus de 55 ans lors de la randomisation; leur toucher rectal (TR) devait être normal et leur taux de PSA inférieur à 3 ng/ml. Ils ont été assignés, au hasard et en double aveugle, à prendre soit du finastéride (Proscar®), 5 mg/j ou un placebo. Le finastéride est un inhibiteur de la 5- $\alpha$ -réductase, enzyme nécessaire à la transformation de la testostérone en 5-dihydrotestostérone (DHT), forme active des androgènes sur la prostate.

Chaque patient a été suivi pendant 7 ans après l'inclusion avec toucher rectal et dosage de PSA annuel. Chaque fois qu'un doute est survenu (TR ou PSA anormal) en ce qui concerne la possibilité qu'un patient présente un cancer prostatique, des biopsies ont été pratiquées. Au terme

de la période de 7 ans de surveillance, tous les survivants subissent des biopsies en sextant.

En attendant les résultats de cette importante étude, il convient de signaler que deux études plus limitées peuvent susciter des doutes en ce qui concerne l'efficacité du finastéride.

a) Une étude randomisée, menée par Andriole et coll. (58) a comparé, chez 644 patients présentant une hyperplasie bénigne de la prostate, le finastéride à un placebo. Au bout de 4 ans, les patients ont subi des biopsies prostatiques. Les auteurs n'ont observé aucune différence dans l'incidence du cancer de la prostate (4.7 % vs 5.1 %;  $p=0.7$ ).

b) Une autre étude a comparé 2 groupes de 52 patients avec PSA élevé et biopsies négatives. Un groupe a reçu, au hasard, du finastéride et l'autre un placebo. Après 12 mois, il a été retrouvé un cancer prostatique chez 30 % des patients sous finastéride et seulement 4 % dans le groupe placebo ( $p=0.025$ ) (59).

2. *L'étude "SELECT".*— Les arguments exposés ci-dessus semblent indiquer que le sélénium et la vitamine E sont capables de diminuer le risque de cancer prostatique. Le "Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial" (SELECT) est une étude prospective, randomisée, en double aveugle visant à déterminer si les 2 agents concernés peuvent réduire le risque de cancer de la prostate (60).

Il est prévu d'inclure 32.400 patients dans l'étude entre 2001 et 2006.

L'âge minimum à l'inclusion est de 55 ans pour les hommes de race blanche et 50 ans pour les hommes de race noire; le toucher rectal doit être normal et le taux de PSA inférieur à 4 ng/ml.

Les patients sont randomisés en 4 groupes: sélénium (200  $\mu\text{g}/\text{j}$ ) +  $\alpha$ -tocophérol (400 mg/j); sélénium + placebo;  $\alpha$ -tocophérol + placebo; placebo + placebo.

Les principes de surveillance et de fin d'étude diffèrent un peu de ceux de l'étude PCPT; la durée minimum de surveillance (si survie) est de 7 ans et la durée maximum de 12 ans, ce qui implique une évaluation en 2013.

## CONCLUSIONS

La prévention des cancers repose sur l'identification de facteurs de risque en rapport notamment avec le mode de vie et l'alimentation. Une fois ces facteurs identifiés, l'efficacité de leur élimination ou l'efficacité d'agents de chimio-prévention (agents nutritifs, vitamines, oligo-éléments, etc.) doit être établie au moyen

d'études dont la méthodologie doit veiller à éliminer les nombreux biais possibles (61). Ceux-ci sont soulignés par Moyad (62) qui fait une mise en garde sur des conclusions hâtives ou erronées issues d'études ne prenant en compte qu'un aspect (par exemple diététique) de la question et ignorant tous les autres (héréditaires, toxiques, etc.) pourtant intriqués.

L'identification précise des populations à risque, en fonction de la race, de l'histoire familiale, du profil biologique (PSA, IGF-1, etc.), du phénotype (lésions précancéreuses) et du génotype (expression génique) prostatiques, et la preuve de l'efficacité de divers agents anti-oxydants, vitamines, additifs alimentaires, etc. déboucheront, dans le futur, sur l'administration, chez ces patients à risque, de "protecteurs" en même temps que seront donnés des conseils relatifs à leurs mode de vie et alimentation (exemple: lutte contre l'obésité, suppression des graisses animales polyinsaturées,...) (63).

En attendant, le dépistage précoce, par dosage de PSA et examen urologique, reste de rigueur dès 50 ou 55 ans, plus tôt en cas d'antécédents héréditaires (au premier degré) de cancer prostatique. Une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes (et notamment en tomates ?), pauvre en graisses animales, une hygiène de vie évitant sédentarité et obésité doivent aussi être recommandées. S'il n'est pas encore établi que ces mesures sont réellement efficaces pour réduire la progression d'un cancer prostatique "latent", elles le sont en tout cas pour réduire l'incidence des affections cardio-vasculaires qui restent la première cause de mortalité.

Le recours au Prevalon® ou au Prostacare® est-il justifié ? Ces "compléments nutritifs" sont disponibles dans notre pays depuis quelques années. Ils anticipent en quelque sorte les résultats de l'étude "SELECT" puisqu'ils associent des isoflavonoïdes de soja, de la vitamine E et du sélénium. Il ne semble pas que ces suppléments engendrent des effets secondaires particuliers, en tout cas à court et moyen termes, mais leur coût est bien évidemment un facteur limitatif car ces additifs, non remboursés, doivent normalement être pris pendant des périodes très longues. Si la démonstration de l'efficacité de ces apports exogènes sous forme de suppléments nutritionnels est un jour définitivement prouvée, il pourrait être utile de déterminer s'il est réellement nécessaire de les administrer.

En effet, il est certain qu'un grand nombre d'hommes ne présentent pas de carence en sélénium, lycopène, isoflavanoïdes et autres et ne nécessitent ni une diète particulière ni des sup-

pléments nutritionnels. Des dosages sériques pourraient être utilisés (il est possible de doser le sélénium dans le sang). En cas de carence, une modification des habitudes alimentaires - ou une supplémentation nutritionnelle en cas d'échec - serait sans doute souhaitable.

## RÉFÉRENCES

1. MC Neal JE.— Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*, 1969, **23**, 24.
2. Franks LM.— Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol Bacteriol*, 1954, **68**, 603-616.
3. Scott R, Mutchnik DL, Laskowski TZ, et al.— Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence, growth characteristics and clinical significance. *J Urol*, 1969, **101**, 602.
4. Breslow N, Chan CW, Dhom G, et al.— Latent carcinoma of prostate of autopsy in seven areas. *Int J Cancer*, 1977, **20**, 680-8.
5. Dhom G.— Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1983, **106**, 210.
6. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, et al.— Probabilities of eventually developing or dying of cancer - United States, 1985. *CA Cancer J Clin*, 1985, **35**, 36-56.
7. Carter HB, Coffey DS.— The prostate: An increasing medical problem. *Prostate*, 1990, **16**, 39-48.
8. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA.— Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*, 1992, **23**, 211-22.
9. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, et al.— Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for the treatment of prostate cancer. *Cancer*, 1993, **71**, 993-998.
10. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, et al.— Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994, **271**, 368-74.
11. Kirby RS, Christmas TJ, Braxer M.— Anatomical and pathological considerations, in Greenwood G, *Prostate cancer*. Mosby TMIPL, ed, Turin, 1996, 3-21.
12. Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE.— The etiology of prostate cancer: What does the epidemiology suggest ? *Prostate*, 1983, **4**, 333-344.
13. Akazaki K, Stemmermann GN.— Comparative study of latent carcinoma of the prostate among Japanese in Japan and Hawaii. *J Natl Cancer Inst*, 1973, **50**, 1137.
14. Karr JP.— Prostate cancer in the United States and in Japan, in *Prostate Cancer and Bone Metastasis*, JP Karr, H Yamanaka, eds). Plenum Press, New York, 1992, 17-28.
15. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer M.— Epidemiology and natural history of prostate cancer, in Greenwood G, *Prostate cancer*. Mosby TMIPL, ed, Turin, 1996, 23-31.
16. Ellis L, Nyborg H.— Racial/ethnic variations in male testosterone levels : a probable contributor to group differences in health. *Steroids*, 1992, **57**, 72-75.
17. Ross SK, Bernstein L, Lobo RA et al.— 5-alpha-reductase activity and risk of cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet*, 1992, **339**, 887-889.

18. Lytton B.— Demography of Prostatic Carcinoma, in *The Prostate*, JM Fitzpatrick, RJ Krane, eds. Churchill Livingstone, London, 1989, 253-259.
19. Albertsen K, Gronbaek M.— Does amount or type of alcohol influence the risk of prostate cancer ? *Prostate*, 2002, **52**, 297-304.
20. Boffetta P.— *Methodological aspects of the epidemiological association between cadmium and cancer in humans*. Report of the Intern. Agency for Res. on Cancer, Lyon, France, 1992, 425-434.
21. Committee to review the health effects in Vietnam Veterans of Exposure to herbicides.— *Veterans and Agent Orange*, Update 1996, Washington DC, Nat. Acad. Press, 1996.
22. Rosenberg L, Paler JR, Zauber AG, et al.— The relation of vasectomy to the risk of cancer. *Amer J Epidem*, 1994, **140**, 431-438.
23. Heikkila R, Aho K, Heliövaara M, et al.— Serum testosterone and SHBG concentrations and the risk of prostate carcinoma. *Cancer*, 1999, **86**, 312-315.
24. Kupelian P, Klein E, Witte JS, et al.— Familial prostate cancer: A different disease ? *J Urol*, 1997, **158**, 2197-2201.
25. Pienta KJ.— Epidemiology and etiology of prostate cancer, in *Principles and practice of genito-urinary oncology*, Raghavan D, Scher HI, Leibel SA et al., eds.. Lippincot-Raven Publ., Philadelphia, 1997, 379-385.
26. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL.— International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon, and per capita food consumption. *Cancer*, 1986, **58**, 2363-2371.
27. Bairati I, Meyer F, Fradet Y, et al.— Dietary fat and advanced prostate cancer. *Urology*, 1998, **159**, 1271-1275.
28. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al.— Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995, **87**, 1767-1776.
29. Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL, et al.— Prostate cancer risk and consumption of fish oils: A dietary biomarker-based case-control study. *Brit J Cancer*, 1999, **81**, 1238-1242.
30. Cohen J, Kristal AR, Stanford JL, et al.— Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*, 2000, **92**, 61-68.
31. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, et al.— Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet*, 2001, **357**, 1764-66.
32. Shike M, Latkany L, Riedel L, et al.— Lack of effect of low-fat, high-fruit, vegetable and fiber diet on serum prostate specific antigen of men without prostate cancer: Results from a randomized trial. *J Clin Oncol*, 2002, **20**, 3592-3598.
33. Agarwal S, Rao AV.— Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases. *Can Med Assoc J*, 2000, **163**, 739-744.
34. Gerster H.— The potential role of lycopene for human health. *J Am Coll Nutr*, 1997, **16**, 109-126.
35. Kucuk O, Sarkar FH, Sakr W, et al.— Phase II randomized trial of lycopene supplementation before radical prostatectomy. *Cancer Epidem Biomarkers Prevention*, 2001, **10**, 861-868.
36. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, et al.— Plant foods, anti-oxydants, and prostate cancer risk: Findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer*, 1999, **34**, 173-184.
37. Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, et al.— A case control study of diet and prostate cancer. *Brit J Cancer*, 1997, **76**, 678-687.
38. Kristal AR, Cohen JH.— Invited commentary: Tomatoes, lycopene, and prostate cancer. How strong is the evidence ? *Am J Epidem*, 2000, **151**, 124-127.
39. Schwartz GG, Hulka BS.— Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer ? (Hypothesis). *Anticancer Res*, 1990, **10**, 1307.
40. Hanchette CL, Schwartz GG.— Geographic patterns of prostate cancer mortality: Evidence of a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer*, 1992, **70**, 2861.
41. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, et al.— Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites. *Cancer Causes Control*, 1995, **6**, 235.
42. Gann PH, MA J, Hennekens CH, et al.— Circulating vitamin D metabolites in relation to subsequent development of prostate cancer. *Cancer Epidem Biomarkers Prev*, 1996, **5**, 121.
43. De Primo SE, Shinghal R, Vidanes G, et al.— Prevention of prostate cancer. *Prostate Cancer*, 2001, **15**, 445-457.
44. Israel K, Sanders BG, Kline K.— RRR-alpha-tocophéryl succinate inhibits the proliferation of human prostatic tumor cells with defective cell cycle/differentiation pathways. *Nutr Cancer*, 1995, **24**, 161-169.
45. The ATBC Cancer Prevention Study Group.— The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New Engl J Med*, 1994, **330**, 1029-1035.
46. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al.— Nutrition interventional trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst*, 1993, **85**, 1483-1492.
47. Shamberger RJ, Frost DV.— Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can Med Assoc J*, 1969, **100**, 682.
48. Mednews: [www.meb.uni-bonn.de/cancernet](http://www.meb.uni-bonn.de/cancernet). Prevention of prostate cancer. From the Natl Cancer Inst 208/05029, pp 1-18.
49. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al.— Effect of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: A randomized controlled trial. *JAMA*, 1996, **276**, 1957-1963.
50. Yoshizawa K, Willet WC, Morris SJ, et al.— Study of prediagnostic selenium levels in toe nails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1998, **90**, 1219.
51. Moyad MA.— Selenium and vitamin E supplements for prostate cancer: Evidence or embellishment ? *Urology*, 2002, **59**, 9-19.
52. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, et al.— Insulin-like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Brit J Cancer*, 1997, **76**, 1115-1118.
53. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al.— Plasma insulin-like growth factor 1 and prostate cancer risk: A prospective study. *Science*, 1998, **279**, 563-566.

54. Shi R, Berkel HJ, Yu H.— Insulin-like growth factor 1 and prostate cancer: A meta-analysis. *Brit J Cancer*, 2001, **85**, 991-996.
55. Barinaga M.— Study suggests new way to gauge prostate cancer risk. *Science*, 1998, **279**, 475.
56. Huggins C, Stevens R, Hodges C.— Studies on prostatic cancer. The effect of castration on advanced prostatic cancer. *Arch Surg*, 1941, **43**, 209.
57. Thompson IM, Coltman CA Jr, Crowley J.— Chemoprevention of prostate cancer: The Prostate Cancer Prevention Trial. *Prostate*, 1997, **33**, 217-221.
58. Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al.— Treatment with finasteride preserves usefulness of prostatespecific antigen in the detection of prostate cancer. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Urol*, 1998, **52**, 195.
59. Cote RJ, Skinner EC, Salem CE, et al.— The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostatic specific antigen levels. *Brit J Cancer*, 1998, **78**, 413.
60. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al.— SELECT: The next prostate cancer prevention trial. *J Urol*, 2001, **166**, 1311-1315.
61. Greenwald P.— Cancer prevention trials (American Cancer Society Award Lecture). *J Clin Oncol*, 2002, **2**, 14s-22s.
62. Moyad MA.— Dietary fat reduction to reduce prostate cancer risk: Controlled enthusiasm, learning a lesson from breast or other cancers, and the big picture. *Urology*, 2002, **59**, 51-59.
63. Lieberman R, Bermejo C, Azaka H, et al.— Progress in prostate cancer chemoprevention: modulators of promotion and progression. *Urology*, 2001, **5**, 835-842.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr D. Waltregny, Service d'Urologie, CHU Sart Tilman 4000 Liège.