

PROSTAT KANSERİ ÖNLENEBİLİR Mİ? | IS PROSTATE CANCER PREVENTABLE?

Prostat Kanserinin Önlenmesinde Vit-D, Likopen ve Diyetteki Yağın Önemi
The Significance of Vit-D, Lycopene and Dietary Fat in the Prevention of Prostate Cancer

Mümtaz Dadalı

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, Ankara

Özet | Abstract

Etnik ve coğrafik gruplar arasındaki prostat kanseri insidansı ve mortalitesindeki dikkat çekici değişiklik, prostat kanseri gelişiminde diyet faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır. Prostat kanseri, uzun süreli latensi, yüksek insidansı ve mortalite hızlarından dolayı, kemoönleme stratejileri için uygun bir hedef olabilir. Maddi boyutu da düşünüldüğünde kanser önleyici ajanların önemi artmaktadır. Bu konuda üzerinde en çok durulan ajanlar likopen, vitamin D ve diyet ile aldığımız yağlardır. Literatürdeki çalışmaların büyük kısmı tarandığında tam olarak çoğu araştırma desteklemese de likopen ve vitamin D düzeyleri ile kanser gelişimi arasında ters orantı bulunmaktadır. Yağlar, bazı formlarda koruyucu iken, bazı formlarda kanser oluşumunu hızlandırıcı etkiye yol açmıştır. Bu ajanların kesin etkilerini söyleyebilmek için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, vitamin D, likopen

The geographical and ethnical variance in the incidence and mortality of prostate cancer accelerated investigations on the dietary factors related to the development of cancer. Prostate cancer is an ideal target for the chemoprevention strategies with its long latency period, high incidence and mortality rate. The importance of cancer preventive agents increases when the economic aspect of the issue is considered. Lycopene, Vit-D and dietary fat are the three most commonly investigated agents. In the literature, there is an inverse relation between the development of cancer and the levels of Vit-D and lycopene, although not all the studies agree. While fats in some specific forms are preventive, in other forms they play a role in the acceleration of cancer development. Large series are needed to prove the actual effects of these agents

Key words: Prostate cancer, vitamine D, lycopene

Giriş

Prostat kanseri (PCa) görülme oranı, Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yüksek, Akdeniz ülkelerinde orta düzeyde, Çin ve Japonya gibi Asya ülkelerinde düşük düzeydedir.(1) Göçmenler arasında izlenen risk değişiklikleri, etnik ve coğrafik gruplar arasındaki PCa insidansı ve mortalitesindeki dikkat çekici değişiklik, PCa gelişimini etkileyen diyet faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır.(2) Son yıllarda, sağlık hizmetinde tamamlayıcı ve alternatif tıbbın kullanımına karşı farkındalığın artması ve doğal kimyasalların daima güvenli olduklarına doğru olan inanç nedeniyle; kanser ve diğer kronik hastalık tanısı alanlarda ve genel popülasyonda vitamin, mineral ve diğer diyet takviyelerinin tüketiminin arttığı görülmektedir.(3) Prostat kanseri, başlangıcının uzun süreli latensi, yüksek insidansı ve yüksek mortalite hızlarından dolayı, kemoönleme (doğal kimyasallar ile) stratejileri için uygun bir kanser hedefi olabilir. Ayrıca hastalığın tedavisinin maddi boyutu da düşünülecek olursa önleyici faktörlerin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Bu derlemede Likopen, Vitamin-D ve diyet ile aldığımız yağlar hakkında yapılan çalışmalar ve sonuçları anlatılacaktır.

Likopen

Domates ve domates ürünleri; folat, Vitamin C (Vit-C), potasyum ve karotenoidlerin zengin kaynaklarıdır ve yanı sıra Vitamin E (Vit-E), Vitamin A (Vit-A), flavonoidler ve fitosteroidleri içerir.(3) 600'den fazla karotenoid, hem bitkilerden hem de mikroorganizmalardan izole edilmiştir. Yaklaşık 10-15 karotenoid Amerikalılardan alınan kan ve doku örneklerinde tespit edilmiştir.(1) Amerikan diyetindeki en yaygın karotenoidler; β -karoten, α -karoten, likopen, lutein ve β -kriptoksantindir. Likopen domates ve domates ürünlerindeki en bol karotenoiddir ve kırmızı renkten sorumludur.(4) Likopen, Vit-A'ya çevrilemez. Bununla birlikte potent bir antioksidandır (5) ve antikarsinojenik özellikleri vardır.(6) Likopen'in antikarsinojenik etkisinin birkaç mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Bunlardan birisi, hücre döngüsünün G₀-G₁ evresinde kanseröz hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği görüşüdür.(7) Bir diğer görüş de, lipoproteinler ve DNA dahil önemli hücresel biyomolekülleri koruyarak karsinogenezi önlediğidir.(8) Likopen'in lipofilik özelliği çok fazladır ve biyoyararlanımı; domates püresi, sosu veya pizza gibi yağlı ürünlerle pişirilip tüketildiğinde artar.(9, 10) Bu nedenle biyolojik etkisi; spesifik yiyecek kaynağı ve hazırlama yöntemine göre değişebilir.(11)

1995'de Giovanucci ve arkadaşları domates ürünlerini, haftalık olarak 1,5 porsiyondan daha az yiyenler ile 10 porsiyondan daha fazla yiyen erkekler arasında karşılaştırma yaparak PCa gelişme riskinin %35 azaldığını kaydetmişlerdir.(12) Bu etkinin, primer olarak domatestede bulunan bir antioksidan olan likopen ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bu sonuç; Freeman (13) ve Norrish (14) tarafından yapılanlar dahil, likopene ve prostat kanserine bilimsel raporlarda ilginin artmasına neden oldu. Diyet ile karotenoid alımını araştıran 17 çalışmadan (12, 15-30) ikisinde β -karoten için (20, 24) bir tanesinde de likopen için (12) koruyucu bir etki bulmuştur.

Yunanistan'da vaka kontrollü bir çalışma (31) PCa olmayan 246 erkekle, PCa olan 320 erkeğin diyet alışkanlıklarını kıyaslamıştır. PCa olan olgularda anlamlı şekilde pişirilmiş domatesin daha az tüketildiği ($p < 0.005$), çiğ domatesin ise birazcık daha az alındığı kaydedilmiştir. Otörler, ayda 8 defadan 16'ya kadar artan pişmiş domates tüketiminin, %15 düzeyinde azalmış PCa riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

29.361 erkeğin dahil edildiği prospektif bir çalışmada domates ve domates ürünlerinin prostat kanseriyle olan ilişkisinin araştırılmasından sonuç olarak kuvvetli bir ilişki bulunamamıştır.(32) İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen ters orantılı eğilimler; tüm prostat kanserleri için pizza tüketimiyle, ilerlememiş kanser için likopenle ve ilerlemiş hastalık için pizza ve spagetti sosuyla bulundu.

11 vaka kontrollü ve 10 kohort çalışmanın son meta analizinden alınan sonuçlar (32), serum likopeninin, diyet likopenine göre prostat kanserinde daha büyük bir azalmaya ilişkili olduğunu gösterdi. Oysaki pişmiş domates ürünleri çiğ domates ürünlerine göre daha fazla risk azalmasıyla ilişkiliydi. Isıtma işlemleri, bağırsaktan daha çabuk emilen trans-izomerden cis-izomere transformasyonu (5, 33) ve bitki hücre duvarlarının rüptürüyle (10, 34) likopenin biyoyararlanımını artırır. Taze domatesteki likopen hemen hemen tamamı trans formunda bulunur. Prostat bezinde, likopenin %80-90'ı Cis formdadır.(35) Victoria ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PCa riski ve domates ürünlerinin pişirilmesi veya yağ içeriği arasında zayıf ilişkiler bulmuştur.(32)

DeneySEL bir beslenme çalışmasında tamamen domates tozuyla beslenen ratların, sentetik likopenle beslenen ratlarla kıyaslandığında prostat kanserinden ölme olasılığı daha düşük bulunmuştur.(36)

Bowen ve arkadaşları, 30 mg likopen/gün içeren domates sosu diyetini takiben 3 hafta sonra ve prostat biyopsisi sırasında, serum-doku likopen konsantrasyonlarını ve serum PSA ile doku DNA 8-OH-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeylerini ölçmüştür.(37) 3 hafta kadar domates soslu diyet sonrası serum PSA ve serum lökosit 8-OHdG'deki anlamlı azalma kaydedilmiştir. Likopen konsantrasyonu, domates sosunu takiben prostat dokusu içinde üç katına çıkmıştır.

Bir vaka kontrol çalışmasında da (38) kas invaziv mesane tümörü nedeniyle sistoprostatektomi geçiren 12 erkek hasta ile PCa nedeniyle prostatektomi geçiren 12 hastanın serum ve prostat dokusu likopen konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Mesane kanserli erkeklerle kıyaslandığında prostat kanserli erkeklerde %44 daha düşük ortalama serum likopen ve %78 daha düşük doku likopen konsantrasyonları saptanmıştır. İlginç bir şekilde bu iki grup arasında yiyecek sıklığı anket verilerinde domates ve domates ürünleri tüketiminde hiçbir anlamlı farklılık yoktur.

Literatür bilgilerinin değerlendirilmesi sonucunda likopenin (domates ve domates ürünleri) prostat kanserine karşı tam bir koruyucu olduğu söylenemez. Bunu destekleyen çalışmalar olmasına rağmen, yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin-D

Vitamin-D (Vit-D), diyet ve diyet takviyelerinden elde edilmektedir. Ancak asıl üretimi ciltde olmaktadır. Vit-D'nin bir prohormonu olan Vit-D₃ (kolekalsiferol), güneş ışığının ultraviyole-B radyasyonuna maruz kalınarak 7-dehidroksikolesterolenden cilt hücrelerinde sentezlenir. Vit-D₃ veya mantar ürünlerinden ortaya çıkan başka Vit-D proformu olan Vit-D₂ (ergokalsiferol), karaciğerde 25(OH)D₃'e (kalsidiol) metabolize edilir. Daha sonra prostat dahil böbrek ve diğer dokularda 1 α -hidroksilaz enzimi ile biyolojik olarak aktif Vit-D olan 1,25(OH)₂D₃'e (kalsitriol) dönüştürülür.(3) Genellikle dolaşımında 25(OH)D₃ düzeyi, Vit-D besinsel durumunu tespit etmek için kullanılır.

Vit-D'nin, Prostat kanser hücrelerinin disfonksiyonuna veya hücre proliferasyonunun inhibisyonuna, hücre invazyonuna, anjiogeneze ve c-Myc ve telomerez ekspresyonu dahil değişmiş gen ekspresyonuna veya hücre farklılaşması ve apoptozisin indüksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir.(39-42)

İlk epidemiyolojik çalışmalar Garland ve arkadaşlarının (43), Vit-D'nin kolon kanseri fizyolojisinde rol oynadığı hipotezinin araştırılmasıyla başlamıştır. İlk defa, 1990 yılında Schwartz ve Hulka (44), Vit-D eksikliğinin PCa için bir risk faktörü olabileceğini hipotez olarak ortaya koymuşlardır. Güneş ışığına maruziyet ile prostat kanseri arasında ters orantı olduğu birçok epidemiyolojik çalışmayla gösterilmiştir.(45-47) Bu koruma etkisi de, Vit-D üretimine bağlanmaktadır. Bununla birlikte yapılan her çalışma bu fikri tam olarak desteklememiştir. Vaka kontrollü bir çalışma ve meta-analiz (48), güneş ışığının etkileri için sınırlı bir destek sağlamıştır. Prostat kanseri, Vit-D ve güneş ışığı arasındaki ilişkiyi tespit etmek için serum Vit-D düzeyleri kullanıldığında, koruma etkilerinin, çalışmalarda kullanılan güneş ışığına maruz kalmaya göre çok daha az uyumlu olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalar (40, 45-47, 49-51) yüksek serum Vit-D düzeylerinin, koruma etkilerine sahip oldukları fikrini desteklemektedir. Diğer çalışmalar ise farklı sonuçlar ortaya koymuştur. (52, 53) Avrupa popülasyonu ile yapılan büyük vaka kontrol-

lü bir çalışma PCa riskini azaltmak için kan vit-D düzeylerinin hiçbir yararlı etkisi olmadığını göstermiştir.(52) En son yapılan iki çalışmada, (54, 55) Vit-D alımı PCa riskinin azalması ile ilişkili bulunmamıştır.

Vitamin D reseptörünün (VDR) fonksiyonları ve bağlantılı Vit-D metabolik enzimleri, Vit-D düzeyleri ile ilişkili olduğu için yapılan bir çalışma (56) VDR geninin 3'- untranslated bölgesinde tek başına nükleotid polimorfizmlerinin, düşük kan Vit-D düzeyleri olan erkeklerde PCa riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aksini ve açık olmayan sonuçları ortaya koyan çalışmalarda vardır.(57-59)

PCa riski ve Vit-D arasındaki ilişkinin potansiyel etki düzenleyicisi kalsiyumdur. Düşük Vit-D seviyelerinde ciltte yetersiz sentezlendiğinde veya gıdalarla yetersiz Vit-D alındığında kalsiyum salınımlarında azalma olacağı için kalsiyumun diyetle normalden 2 kat fazla alındığı kastedilmektedir. yüksek alımı, sentezlenen $1,25(OH)_2D$ 'nin miktarını azaltarak PCa riskini artırabilir.(60) Kalsiyumun yüksek düzeyleri parathormon salınımını inhibe edebilir. Parathormon renal hücrelerde $25(OH)$ 'nin $1,25(OH)_2D$ 'ye dönüşümünü regüle eder.(61) Kalsiyum alımının etkisini veya durumunu araştıran (53, 62-64) diğer çalışmalar da PCa riskinde değişiklik olduğunu gösterememiştir.

$25(OH)D$ ve agresif hastalık (Gleason Skoru ≥ 7 veya klinik evre III veya IV) riski arasında pozitif bir ilişkiyi gösteren Ahn ve arkadaşları (53) hariç, diğer çalışmalar (62, 63, 65, 66) böyle bir ilişki saptamamıştır. Ayrıca tanıdaki yaşla, $25(OH)D$ arasında hiçbir heterojenite gösterememişlerdir. Son çalışmaların çoğu, iki çalışma (66, 67) hariç, yaşla PCa ve Vit-D arasındaki ilişkide hiçbir farklılığı kaydetmemiştir. (62, 63, 65, 68, 69) Ahonen ve arkadaşları (67), 52 yaş üzerindeki erkekler için PCa ve $25(OH)D$ konsantrasyonları arasında ters orantılı bir ilişkiyi göstermiştir. Corder ve arkadaşları da (66) 57 yaş üzerinde ters orantılı ilişkiyi göstermiştir.

Vit-D'nin (örneğin kalsitriol), PCa için terapötik bir ajan olarak kullanılabilmesi ortaya konulsa da farmakolojik dozlarda hiperkalsiüri ve hiperkalseminin yan etkisi klinik kullanımı kısıtlamıştır.(70) Birkaç yaklaşım, kalsitriolün potansiyel yan etkilerini ortaya koymak için kullanılmıştır ve azalmış yan etkilerle yeni analogları geliştirmeyi hedeflemiştir.(71, 72)

Araştırmacılar, aynı zamanda, diğer antikanser ajanlarıyla kombine olarak kalsitriolün düşük dozlarının etkili prostat kanser tedavisinde kullanılıp kullanılamayacağını da araştırmıştır. Karboplatin, taxan veya deksametazon gibi antineoplastik ajanlarla kombinasyonun, kalsitriolün dozlarını azaltabildiği ve bunun sonucunda kalsitriolün toksisitesinin azalabildiği ve kullanılan ilaçların kanser öldürücü etkilerinin yükselbildiği ortaya konulmuştur.(73, 74) PCa terapi stratejilerinin bir başka tipinin bir örneği (75, 76) azalmış yan etkilerle (77) serum kalsitriol konsantrasyonlarının etkili anti-tümör düzeylerini idame ettirmek için yüksek doz kalsitriolün (örneğin DN-101 formülasyonu) oral verimini haftalık

olarak kullanılmaktadır. Otörler, faz II ve faz III çalışmalarında PCa hastalarını tedavi etmek için dosetaksel ile bu formülasyonu kullanmışlardır.(78) Kalsitriol tedavi formülasyonunun, umut verici sonuçları ile birlikte hastalarda toksisiteyi artırmadığı görülmüştür.

Özetle literatürde, Vit-D ile PCa arasında çoğu araştırmaya göre ilişki bulunmasa da ters orantılı ilişkiyi gösteren çalışmalar da mevcuttur. Prostat kanserinin prevalansının yüksek olması ve coğrafik dağılımının heterojen olması, konunun netlik kazanabilmesi için daha ileri çalışmalara gerek olduğunu göstermektedir.

Yağ Asitleri

Uzun yıllardır yağ tüketiminin PCa gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Yüksek yağ tüketimi hem in vitro, hem de in vivo olarak PCa hücrelerinin proliferasyonunu stimüle edebilmektedir.(79, 80) Clinton ve arkadaşları yağsız diyetin androjene bağımlı tümör hücrelerinin büyümesini azaltabileceğini göstermiştir.(81) Memorial Sloan-Kettering Merkezi'nde yapılan çalışmalar, yüksek yağ içeren diyetin, LNAcP PCa hücrelerinin büyümesine neden olduğunu göstermiştir.(82) Erken çalışmalar total, doymuş veya hayvansal yağların PCa riskini artırabileceğini gösterse de, hayvan deneyleri ve in vitro çalışmalar PCa gelişiminde ve yayılmasında değişik tip yağ asitlerinin ters etkisi olduğunu göstermektedir.(83) Eicosapentaenoic asit (EPA, n-3) ve docosaheptaenoic asit (DHA, n-3) gibi uzun zincirli n-3 poliansatüre yağ asitleri (PUFAs) kanser oluşumunu suprese ederken (81), linoleik asit (n-6) ve araşidonik asit (n-6) içeren, n-6 yağ asitleri kanser oluşumunu desteklemektedir.(84) Bu nedenle n-3 yağ asidinin alımından ziyade n-3/n-6 yağ asidi oranı daha önem kazanmaktadır.(84) Gözleme dayalı az sayıda çalışmada, n-3 PUFA α -linolenik asidin (ALA) yüksek alınımının PCa riskini arttırdığı bulunmuştur ve karsinojenik etkiye olası mekanizma olarak 5α -redüktaz ve yağ asit oksidasyonunda serbest radikal oluşumu ile etkileşimini ortaya koymuştur.(85, 86)

Yağ, PCa riskini bazı mekanizmalarla arttırabilmektedir. İlk olarak, yağın androjen düzeyini değiştirebileceğine dair kanıt bulunmaktadır.(87) Bazı çalışmalarda daha az yağ tüketen hastaların (total kalori alınımı normal düzeyde tutarak) daha az testosteron düzeyine sahip olduğu bulunmuştur.(88, 89) İkinci olarak yağ, serbest radikal kaynağı olabilmektedir.(79) Üçüncü olarak, pro-enflamatuar yağ asidi metabolitleri karsinojenik olabilmektedir. Örneğin, araşidonik asit, in vitro olarak PCa hücrelerinin büyümesine yol açabilen bir ω -6 çoklu doymamış yağ asididir.(90)

Kırmızı et, en güçlü pozitif birlikteliği gösteren besindir ve çoklu doymamış linolenik asit PCa riski gösteren tek yağ asidi olarak bulunmuştur. Hayvansal yağ tüketimi (et ve süt ürünleri) ile PCa ilişkisi, yapılan birkaç çalışma ile desteklenmiştir.(91-93)

Her ne kadar birçok çalışmada PCa ile yağ tüketimi arasında bir ilişki bulunsa da, bu ilişki üzerinde henüz bir görüş

birliği bulunmamaktadır.(94) Diyetle PCa arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardaki bulguların tutarsızlığı birçok nedene bağlıdır. Örneğin, vaka kontrollü çalışmalarda diyetsetel aalışkanlıklar, hastaların sorgulanmasına dayanmaktadır. Prostat kanserli hastalar, yüksek yağ tktmelerinin kansere yol açtığı algılamasıyla n yargılı davranarak yanılıtıcı olabilirler. Aynı zamanda kısa bir dönemi içeren hatırlamalar, uzun süreli beslenme aalışkanlıklarını göstermeyebilir. Çoğu alışma, kontrol gruplarının kötü seçilmesi ve düşük sayıda örnekle nedeniyle yetersiz kalmaktadır.(95)

Her ne kadar birçok epidemiyolojik ve biyolojik çalışma yüksek yağ tktinin PCa açısından risk olduğu hipotezini desteklese de, bunu tam olarak kanıtlamak için ek epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.(96)

Kaynaklar

- Clinton SK, Giovannucci E. Diet, nutrition and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 1998;18:413-40.
- Steinmetz KA and Potter JD. Vegetables, fruit and cancer. II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991;2:427-42.
- Donkena KV, Karnes RJ, Young CY. Vitamins and prostate cancer risk. *Molecules* 2010;15:1762-83.
- Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. *Nutr Rev* 1998;56:35-51.
- Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: Its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food* 2001;4:9-15.
- Hwang ES and Bowen PE. Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. *Biofactors* 2005;23:97-105.
- Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2003;157:335-44.
- Pool-Zobel BL, Bub A, Mller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997;18:1847-50.
- Cooper DA, Webb DR, Peters JC. Evaluation of the potential for olestra to affect the availability of dietary phytochemicals. *J Nutr* 1997;127:1699-709.
- Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997;66:116-22.
- Giovannucci E. Tomato products, lycopene and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr* 2005;135:2030-1.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1767-76.
- Freeman VL, Meydani M, Yong S, Pyle J, Wan Y, Arvizu-Durazo R et al. Prostatic levels of tocopherols, carotenoids and retinol in relation to plasma levels and self-reported usual dietary intake. *Am J Epidemiol* 2000;151:109-18.
- Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff CM. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 2000;151:119-23.
- Ohno Y, Yoshida O, Oishi K, Okada K, Yamabe H, Schroeder FH. Dietary beta-carotene and cancer of the prostate: a case control study in Kyoto, Japan. *Cancer Res* 1988;48:1331-6.
- Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, Bjelke E, Gridley G, Wacholder S. Diet, tobacco use and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990;50:6836-40.
- La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S, Boyle P. Dairy products and the risk of prostatic cancer. *Oncology* 1991;48:406-10.
- Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR. Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary beta-carotene. *Am J Epidemiol* 1991;133:215-9.
- Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, Honda G, Henderson BE. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in Southern California. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:869-74.
- Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer* 1997;76:678-87.
- Kolonel LN, Hinds MW, Nomura AM, Hankin JH, Lee J. Relationship of dietary vitamin A and ascorbic acid intake to the risk for cancers of the lung, bladder and prostate in Hawaii. *Natl Cancer Inst Monogr* 1985;69:137-42.
- Kolonel LN, Hankin JH, Yoshizawa CN. Vitamin A and prostate cancer in elderly men: enhancement of risk. *Cancer Res* 1987;47:2982-5.
- Oishi K, Okada K, Yoshida O, Yamabe H, Ohno Y, Hayes RB et al. A case-control study of prostatic cancer with reference to dietary habits. *Prostate* 1988;12:179-90.
- Mettlin C, Selenskas S, Natarajan N, Huben R. Beta-carotene and animal fats and their relationship to prostate cancer risk. A case-control study. *Cancer* 1989;64:605-12.
- West DW, Slattery ML, Robison LM, French TK, Mahoney AW. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case-control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991;2:85-94.
- Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. Dietary fiber, vitamins A, C, E and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1993;4:29-37.
- Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Giovannucci E, Lindgren C, Baron J et al. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1996;68:716-22.
- Daviglus ML, Dyer AR, Persky V, Chavez N, Drum M, Goldberg J et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and risk of prostate cancer: results from the Western Electric Study. *Epidemiology* 1996;7:472-7.
- Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Drouin G, Perrault JP et al. Nutritional factors and prostate cancer: a case-control study of French, Canadians in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control* 1996;7:428-36.
- Meyer F, Bairati I, Fradet Y, Moore L. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer* 1997;29:120-6.
- Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999;80:704-8.
- Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:92-8.

33. Shi J, Le Maguer M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000;40:1-42.
34. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992;122:2161-6.
35. Clinton SK, Emenhiser C, Schwartz SJ, Bostwick DG, Williams AW, Moore BJ et al. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids and retinol in the human prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:823-33.
36. Boileau TW, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW Jr, Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-Nitrosourea (NMU) testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1578-86.
37. Bowen P, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, Sharifi R, Ghosh L. Tomato sauce supplementation and prostate cancer: lycopene accumulation and modulation of biomarkers of carcinogenesis. *Exp Biol Med* 2002;227:886-93.
38. Rao AV, Fleshner N, Agarwal S. Serum and tissue lycopene as biomarkers of oxidation in prostate cancer patient: a case-control study. *Nutr Cancer* 1999;33:159-64.
39. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008;24:139-49.
40. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12:215-26.
41. Rohan JN, Weigel NL. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces c-Myc expression, inhibiting proliferation and causing G1 accumulation in C4-2 prostate cancer cells. *Endocrinology* 2009;150:2046-54.
42. Gocek E, Studzinski GP. Vitamin D and differentiation in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009;46:190-209.
43. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int J Epidemiol* 1980;9:227-31.
44. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307-11.
45. Mucci LA, Spiegelman D. Vitamin D and Prostate cancer risk-a less sunny outlook? *J Natl Cancer Inst* 2008;100:759-61.
46. Rhee HV, Coebergh JW, Vries ED. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009;Aug 26; (Epub ahead of print).
47. John EM, Schwartz GG, Koo J, Van Den Berg D, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65:5470-9.
48. Gilbert R, Metcalfe C, Oliver SE, Whiteman DC, Bain C, Ness A et al. Life course sun exposure and risk of prostate cancer: population-based nested case-control study and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;125:1414-23.
49. John EM, Koo J, Schwartz GG. Sun exposure and prostate cancer risk: evidence for a protective effect of early-life exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1283-6.
50. Schwartz GG, Hanchette CL. UV, latitude and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17:1091-101.
51. Trump DL, Chadha MK, Sunga AY, Fakhri MG, Ashraf U, Silliman CG et al. Vitamin D deficiency and insufficiency among patients with prostate cancer. *BJU Int* 2009;Apr 4;(Epub ahead of print).
52. Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009;169:1223-32.
53. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:796-804.
54. Tseng M, Giri V, Watkins-Bruner D, Giovannucci E. Dairy intake and 1,25 dihydroxyvitamin D levels in men at high risk for prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2009;Jul 4; (Epub ahead of print).
55. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium, vitamin D and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2007;166: 1259-69.
56. Ahn J, Albanes D, Berndt SI, Peters U, Chatterjee N, Freedman ND et al. Vitamin D related genes, serum vitamin D concentrations and prostate cancer risk. *Carcinogenesis* 2009;30:769-76.
57. McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL. vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast and prostate cancer. *Annu Rev Nutr* 2009;29:111-32.
58. Holt SK, Kwon EM, Peters U, Ostrander EA, Stanford JL. Vitamin D pathway gene variants and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1929-33.
59. Chen L, Davey Smith G, Evans DM, Cox A, Lawlor DA, Donovan J et al. 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;18:2874-81.
60. Chan JM, Giovannucci EL. Dairy products calcium and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:87-92.
61. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92:4-8.
62. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, Mucci LA, Gaziano JM, Hunter D et al. A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *PLoS Med* 2007;4:103.
63. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25 dihydrox and 25 hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004;15:255-65.
64. Riboli E, Hunt KJ, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M et al. European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr* 2002;5:1113-24.
65. Braun MM, Helzlsouer KJ, Hollis BW, Comstock GW. Prostate cancer and prediagnostic levels of serum vitamin D metabolites (Maryland, United States). *Cancer Causes Control* 1995;6:235-9.
66. Corder EH, Guess HA, Hulka BS, Friedman GD, Sadler M, Vollmer RT et al. Vitamin D and prostate cancer: a prediagnostic study with stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:467-72.
67. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25- hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11:847-52.

68. Jacobs ET, Giuliano AR, Martinez ME, Hollis BW, Reid ME, Marshall JR. Plasma levels of 25 hydroxyvitamin D, 1,25 dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:533-7.
69. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A et al. Serum Vit-D metabolite levels and the subsequent development of prostate cancer (Hawaii, United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:425-32.
70. Gross C, Stamey T, Hancock S, Feldman D. Treatment of early recurrent prostate cancer with 1,25 dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol). *J Urol* 1998;159:2035-9.
71. Blutt SE, Polek TC, Stewart LV, Kattan MW, Weigel NL. A calcitriol analogue, EB 1089, inhibits the growth of LNCaP tumors in nude mice. *Cancer Res* 2000;60:779-82.
72. Flanagan JN, Zheng S, Chiang KC, Kittaka A, Sakaki T, Nakabayashi S et al. Evaluation of 19-nor-2 alpha-(3-hydroxypropyl)-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 as a therapeutic agent for androgen dependent prostate cancer. *Anticancer Res* 2009;29:2347-53.
73. Trump DL, Muindi J, Fakih M, Yu WD, Johnson CS. Vitamin D compounds: clinical development as cancer therapy and prevention agents. *Anticancer Res* 2006;26:2551-6.
74. Flaig TW, Barqawi A, Miller G, Kane M, Zeng C, Crawford ED et al. A phase II trial of dexamethasone, vitamin D and carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006;107:266-74.
75. Chan JS, Beer TM, Quinn DI, Pinski JK, Garzotto M, Sokoloff M et al. A phase II study of high dose calcitriol combined with mitoxantrone and prednisone for androgen independent prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1601-6.
76. Srinivas S, Feldman D. A phase II trial of calcitriol and naproxen in recurrent prostate cancer. *Anticancer Res* 2009;29:3605-10.
77. Henner WD, Beer TM. A new formulation of calcitriol (DN-101) for high dose pulse administration in prostate cancer therapy. *Rev Urol* 2003;5:38-44.
78. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Ardine M, Poggio M, Saini A et al. Could the efficacy of docetaxel in prostate cancer patients be potentiated by concomitant high-dose calcitriol administration? *bj Clin Oncol* 2008;26:1900-1.
79. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:414-28.
80. Fleshner N, Bagnell PS, Klotz L, Venkateswaran V. Dietary fat and prostate cancer. *J Urol* 2004;171:19-24.
81. Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE, Visek WJ. Growth of dunder transplantable prostate adenocarcinomas in rats fed diets with various fat contents. *J Nutr* 1988;118:908-14.
82. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, McBride WH, McLean C, Wang H et al. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999;35:130-6.
83. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2004;79:935-45.
84. Rose DP. Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancer: evidence from in vitro experiments and animal studies. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1513-22.
85. Ramon JM, Bou R, Romea S, Alkiza ME, Jacas M, Ribes J et al. Dietary fat intake and prostate cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer Causes Control* 2000;11:679-85.
86. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augustsson K, Colditz GC, Willett WC et al. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2004;80:204-16.
87. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, Garnes H, Walker AR. Diet and urinary steroids in black and white North American men and black South African men. *Cancer Res* 1979;39:5101-5.
88. Hamalainen E, Adlercreutz H, Puska P, Pietinen P. Diet and serum sex hormones in healthy men. *J Steroid Biochem* 1984;20:459-64.
89. Rosenthal MA, Taneja S, Bosland MC. Phytoestrogens and prostate cancer: possible preventive role. *Med J Aust* 1998;168:467.
90. Ghosh J, Myers CE. Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells. *Adv Exp Med Biol* 1999;469:577-82.
91. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984;120:244-50.
92. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in adventist men. *Cancer* 1989;64:598-604.
93. Le Marchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, Myers BC, Hirohata T. Animal fat consumption and prostate cancer: a prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994;5:276-82.
94. Park SY, Wilkens LR, Henning SM, Le Marchand L, Gao K, Goodman MT et al. Circulating fatty acids and prostate cancer risk in a nested case-control study: the multiethnic cohort. *Cancer Causes Control* 2009;20:211-23.
95. Dennis LK, Snetselaar LG, Smith BJ, Stewart RE, Robbins ME. Problems with the assessment of dietary fat in prostate cancer studies. *Am J Epidemiol* 2004;160:436-44.
96. Aronson WJ, Barnard RJ, Freedland SJ, Henning S, Elashoff D, Jardack PM et al. Growth inhibitory effect of low fat diet on prostate cancer cells: results of a prospective, randomized dietary intervention trial in men with prostate cancer. *J Urol* 2010;183:345-50.