

EPIDEMIOLOGI

Incidens og mortalitet

Incidensen af prostatacancer (PC) varierer betydeligt internationalt med lavest incidens i Sydøstasien og højest i Nordamerika og Vesteuropa (1-3). De aldersstandardiserede incidensrater spænder fra omkring $<5/100.000$ i Asien til $>150/100.000$ i USA og er højest blandt afroamerikanere ($>200/100.000$) (1, 3, 4). Mortalitetsraterne varierer mindre fra omkring 2 til $50/100.000$ (1, 5). På verdensplan er PC blandt de hyppigste cancerformer med omkring 900.000 ny tilfælde og 250.000 dødsfald årligt ifølge den seneste (2008) samlede oversigt (5). Incidensen af PC er steget betydeligt gennem de sidste to årtier - i nogle lande nærmest eksponentielt (1, 2, 6). Stigningen forklares primært med øget diagnostisk aktivitet, særlig prostata-specifik-antigen (PSA)-baseret screening (6, 7). I Danmark er antallet af registrerede tilfælde af PC næsten fordoblet i de sidste 10 år, fra 2288 nydiagnosticerede tilfælde i 2002 til 4258 tilfælde i 2011 (8). Mortaliteten har i samme periode stort set været uændret, og i 2011 registreredes 1278 dødsfald af PC (9). Antallet af nydiagnosticerede tilfælde og dødsfald i 2011 svarer til aldersstandardiserede incidens- og mortalitetsrater på henholdsvis $145/100.000$ og $21/100.000$ (8, 9).

Ved autopsi kan PC påvises blandt mænd i 30 års alderen, mens sygdommen sjældent manifesterer sig klinisk før 50-årsalderen (10). Autopsistudier viser, at prævalensen af PC stiger stærkt med alderen, og foci af PC kan påvises hos helt op til 70-80 % af 80-årige mænd, der er døde af andre årsager (11-13). I modsætning til forekomsten af klinisk PC er der ingen væsentlig international forskel i forekomsten af PC i autopsistudier, og histologisk adskiller autopsiverificeret PC sig ikke fra klinisk PC (11). Den store internationale variation i incidensen af PC og det forhold, at PC incidensen stiger allerede i første og anden generation ved migration fra lav- til højrisikoområder indikerer, at udviklingen til klinisk manifest sygdom afhænger af eksogene faktorer (14, 15).

Risikofaktorer

Der er kun begrænset viden om ætiologien til PC. Racemæssige forskelle i forekomsten af PC og tendens til familiær ophobning tyder på en væsentlig genetisk komponent, men også infektiøse/inflammatoriske, hormonelle, antropometriske, kost- og livsstilmæssige, samt erhvervsmæssige faktorer menes at spille en rolle for udviklingen af PC (16).

Arvelighed og genetik

Der skelnes mellem familiær ophobning, der skyldes en tilfældig kombination af genetik, livsstilsfaktorer og miljøpåvirkninger, og arvelig PC, der er karakteriseret ved et eller flere af følgende

kriterier: tre eller flere førsteledsslægtninge med PC, tre eller flere på hinanden følgende slægtled med PC eller to søskende med PC diagnosticeret i ung alder (17, 18). Det anslås, at arvelig PC udgør ca. 5-10 % af alle PC tilfælde, men er ansvarlig for mere end 40 % af tilfældene hos mænd under 55 år (18, 19). Bortset fra tidligere debutalder adskiller arvelig PC sig ikke fra sporadisk forekommende PC, hverken klinisk eller patologisk-anatomisk (20-22).

Der er en stærk korrelation mellem antallet af familiemedlemmer med PC og risikoen for at udvikle sygdommen. Risikoen øges gennemsnitlig med en faktor 2-4 ved én førsteledsslægtning med PC for at stige med mere end faktor 10 ved tre eller flere førsteledsslægtninge med sygdommen, og risikoforøgelsen er højest ved yngre debutalder af PC hos proband og slægtninge (23, 24). Der er påvist en række kandidatgener for arvelig PC, men karakteristisk for flertallet af disse gener er en lav frekvens af sygdomsdisponerende mutationsalleler (23, 25-30). Genetisk betingede ændringer i androgenreceptoren og forskelle i receptorens affinitet overfor androgener er ligeledes beskrevet (31, 32). Der er endvidere demonstreret racebetingede forskelle, der kan være medvirkende til de etniske forskelle i incidensen af klinisk PC (33-35).

I de senere år er der demonstreret en række genetiske variationer, der disponerer til udvikling af PC (36-42). En svensk case-kontrol undersøgelse identificerede fem genpolymorfier lokaliseret til kromosom 8q24 (3 polymorfier), 17q12 og 17q24 (3), som tilsammen med en positiv familiehistorie øgede risikoen for PC med en faktor 10 (36). Kun 1,4 % af case-populationen havde dog en kombination af alle 5 højrisikoalleler sammen med en positiv familiehistorie. Ydermere fandtes ingen association imellem de pågældende polymorfier og stadie og grad af PC, hvilket begrænser den kliniske relevans af resultaterne (43). Selv om der indtil nu er identificeret mere end 50 gen loci, der er associeret med en øget risiko for PC (42), er det hidtil ikke lykkedes at identificere genetiske markører, der muliggør en sikker differentiering af non-aggressiv og aggressiv PC. I et nyligt stort multicenterstudie med deltagelse af danske centre fandtes dog en genetisk variant, *rs11672691* på kromosom 19, der var svagt associeret med risiko for aggressiv PC (42). Kombination af oplysninger om alder, race og familiær disposition udgør således fortsat de etablerede prædiktorer for udvikling af PC (44), om end der senest er identificeret en række potentielle biomarkører for aggressiv PC (42, 45).

Urologiske sygdomme og vasektomi

Det været diskuteret om benign prostatahyperplasi (BPH) og andre urologiske sygdomme prædisponerer til udvikling af PC (46-48). Flere undersøgelser peger dog på, at associationerne blot beror på øget diagnostisk aktivitet for PC hos patienter med anden urologiske sygdom (49, 50). En stor dansk registerundersøgelse rapporterede en 2-3 gange risikoforøgelse for PC blandt patienter hospitaliseret for BPH i perioden 1980-2006 (51). Forfatterne betonedede dog, at dette fund kunne bero

på en række diagnostiske faktorer associeret med både BPH og PC. Sammenhængen mellem BPH og PC er også senest blevet belyst i en post-trial undersøgelse blandt 5068 deltagere i placebo-gruppen fra *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)* studiet af finasterid (50). Hverken prævalent BPH ved baseline eller incident BPH i opfølgningstiden på 7 år var associeret med en øget risiko for PC (rate ratioer på henholdsvis 1,03 [95 % CI: 0,92- 1,14] og 0,96 [95 % CI: 0,87- 1,06]). Ud fra den samlede evidens og de foreliggende metodologiske problemer, synes der ikke at være stærke holdepunkter for en kausal sammenhæng mellem BPH og PC (50).

Vasektomi har også været mistænkt for at prædisponere til PC (46, 52). De foreliggende undersøgelser, heriblandt et par store registerundersøgelser, peger dog ikke på en sammenhæng (53-56).

Infektioner og inflammatoriske tilstande

Human papilloma virus (HPV) har været foreslået som en mulig risikofaktor for PC, men resultaterne er ikke konsistente (57-59), og den seneste undersøgelse baseret på PCPT studiet pegede ikke på en sammenhæng (60). Mere overbevisende er undersøgelser af en sammenhæng mellem kronisk prostatitis og PC risiko (61, 62), og der er stigende evidens for, at kronisk inflammation kan være en medvirkende årsag til udvikling af PC (63-66). Inflammatoriske forandringer, i form af proliferativ inflammatorisk atrofi (PIA), findes ofte i forbindelse med prostatisk intraepitelial neoplasie (PIN) og PC (64, 65, 67). Eksistensen af en inflammatorisk komponent i udviklingen af PC støttes af, at behandling med anti-inflammatoriske non-steroidale (NSAID) lægemidler synes at reducere risikoen for PC (68-71).

Hormonelle faktorer

Et normalt niveau af androgenerne testosteron og dihydrotestosteron (DHT) er nødvendig for udvikling af mandlige genitalier og vedligeholdelse af prostataepitelet (72, 73). Samme hormoner vides at kunne inducere udvikling af PC hos forsøgsdyr (74, 75). Da kirurgisk og kemisk kastration hos patienter med PC endvidere vides at hæmme væksten af manifest PC, har der naturligt været en mistanke om, at et højt testosteronniveau hos mænd er associeret med en øget risiko for PC (76). En nylig metaanalyse af 18 studier fra en række forskellige populationer fandt dog ingen association mellem PC risiko og serumniveau af kønshormoner, herunder androgenerne total testosteron, frit testosteron, og dihydroepiandrosterone, samt østrogen (77). Substitutionsbehandling med testosteron hos personer med testosteron insufficiens synes heller ikke at være associeret med en øget risiko for PC (78), men for denne behandling er der behov for yderligere undersøgelser med langtidsopfølgning (79).

Antropometri

Sammenhængen mellem antropometriske mål som højde og vægt og risiko for PC er ikke klarlagt (80-82). Undersøgelserne vanskeliggøres af, at der er en invers association mellem overvægt og PSA niveau (83, 84). I en metaanalyse fandt *MacInnis og English* en tendens til øget risiko med stigende *body-mass-index* (BMI) (81). Associationen var mest udtalt for avanceret PC, mens der ikke var sammenhæng mellem BMI og lokaliseret PC. Lignende konklusioner rapporteredes i en senere metaanalyse, som alene fokuserede på undersøgelser med oplysninger om stadie af PC. Her fandtes igen øget risiko for avanceret PC med stigende BMI, mens et højt BMI var associeret med en reduceret risiko for lokaliseret PC (85). Overvægt er forbundet med ændring i mængden af frit testosteron og et højere niveau af ”*insulin-like growth factor-1*” (IGF-1), der har været associeret med øget PC risiko (81, 86). Diskussionen af sammenhængen mellem BMI og PC vanskeliggøres dog af, at flere studier peger på, at diabetes mellitus er associeret med en nedsat risiko for PC (87-89), om end resultaterne ikke er konsistente (90, 91).

Kostvaner

En undersøgelse af PC incidens blandt asiatiske immigranter i England og USA underbygger antagelsen af, at kostfaktorer kan have betydning for udviklingen af latent til klinisk cancer (92). PC incidensen er høj i lande med højt indtag af kød, fedt og mælkeprodukter (93, 94). I en undersøgelse af 2212 hvide og sorte amerikanere med nydiagnosticeret PC belystes indflydelse af i alt ni kost- og livsstilsråd på risikoen for aggressiv PC (95). Der observerede en invers sammenhæng mellem antal indfrieede råd og risikoen for aggressiv PC, og indfrielse af to eller færre rekommandationer var associeret med 38 % større risiko for aggressiv PC sammenlignet med fire eller flere indfrieede råd. Af de enkelte faktorer var særlig indtagelse af mere end 500 gram kød ugentligt associeret med en signifikant risikoforøgelse. En nylig stor metaanalyse af 15 studier af rødt kød og 11 studier af forarbejdet kød fandt dog ingen sammenhæng mellem indtagelse af kød og risiko for PC (96). Stegt og branket kød indeholder dog potentielle karcinogener (97), og flere ny undersøgelser peger på, at stegning og grilning af kød kan være associeret med en øget risiko for PC, og særlig aggressiv sygdom (98-102).

Adskillige undersøgelser har peget på en sammenhæng mellem indtagelse af mælkeprodukter og risiko for PC (103, 104). Resultaterne er dog ikke konklusive, og de underliggende mekanismer er uklare, selv om både det høje calciumindhold i mælkeprodukter og stimulation af IGF-1 har været foreslået som de underliggende risikofaktorer (103, 105, 106). En meta-analyse af 18 kohorteundersøgelser rapporterede en signifikant forøget risiko for PC (relativ risiko [RR]=1,13) associeret med høj versus lav mælkeindtagelse (målt i kvartiler) (105). At sammenhængen mellem indtagelse af mælk og risiko for PC er betinget af mælkens høje calciumindhold bestyrkes af foreliggende evidens for en

sammenhæng mellem mælkeprodukter med lavt fedtindhold og PC (105). Endvidere er calcium som separat eksponering også fundet at være associeret med en øget risiko for PC (103), særlig ved indtagelse som supplement (107). Flere undersøgelser peger endvidere på, at sammenhængen mellem calciumindtagelse og PC risiko er stærkest for avanceret PC (103, 106-108).

En række eksperimentelle og deskriptive epidemiologiske undersøgelser indikerer, at et lavt niveau af vitamin D eller lav udsættelse for sollys har en væsentlig indflydelse på risikoen på at udvikle PC (109-113). Resultaterne af analytisk epidemiologiske undersøgelser er imidlertid inkonklusive (114-118). Genetiske variationer i vitamin D receptor genet synes at have prognostisk værdi hos patienter med PC, men der er ikke påvist en sammenhæng mellem ændringer i receptoren og risiko for PC (119, 120).

Udover vitamin D har en lang række kostfaktorer været associeret med en reduceret risiko for PC, herunder tomater, korsblomstrede grøntsager, løgplanter, sojaprodukter, grøn te, fisk og flerumættede fedtsyrer, beta-karoten, lycopen, selen, vitamin E og folinsyre, men resultaterne af de epidemiologiske undersøgelser er generelt inkonsistente, og ingen af de pågældende specifikke kostfaktorer er på nuværende tidspunkt påvist at have en sikker præventiv effekt imod PC (se afsnittet om prævention nedenfor) (121-124). For flerumættede fedtsyrer har der derimod senest været diskussion om, hvorvidt høj indtagelse af omega-3 fedtsyrer kunne være associeret med en øget risiko for PC (125). I en nylig observationel opfølgning af *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)* interventionsstudiet fandtes en øget risiko for PC hos mænd med de højeste værdier (øverste kvartil) af serum-omega-3 fedtsyrer sammenlignet med mænd med de laveste værdier (laveste kvartil) (*hazard ratio*, 1,43; 95 % CI: 1,09-1,88) (125). Undersøgelsen var dog forbundet med potentielle metodologiske problemer, herunder uensartede eksklusionskriterier, differentiell diagnostik og ”øjebliksværdi” (baseline) for niveauer af omega-3 fedtsyrer, og øvrige studier har overvejende peget på en invers association mellem indtag af mega-3 fedtsyrer og PC risiko (126). Blandt nyere hypoteser omkring kostfaktorer er rapporter om en beskyttende effekt af te mod PC (127, 128), men resultaterne er ikke konsistente (129).

Fysisk aktivitet

En række mekanismer kan forklare en eventuel sammenhæng mellem fysisk aktivitet og PC risiko (130). Resultaterne fra epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem fysisk aktivitet og PC er dog inkonsistente (131-139). I en stor metaanalyse fandtes ingen sikker forebyggende effekt (133), men to store kohorteundersøgelser pegede dog på en mulig effekt af høj fysisk aktivitet i forhold til udvikling af avanceret PC (136, 139). I den seneste samlede opgørelse af 19 kohorte- og 24 case-kontrol undersøgelser konkluderede forfatterne, at der synes at være en svag invers association

mellem grad af fysisk aktivitet og risiko for PC, og at en generel opfordring til mænd om at øge den fysiske aktivitet tillige bidrager med en mulig beskyttende effekt mod PC (140). Diskussionen om mulig kausalitet kompliceres dog af studier, der peger på en differentiell effekt af fysisk aktivitet i forhold til etnicitet (141).

Alkohol og tobak

Alkohol overforbrug er forbundet med en generelt øget cancerrisiko (142). Det er blevet foreslået, at alkohol kan reducere risikoen for PC ved at ændre på forholdet mellem østrogener og androgener, eller øge risikoen på grund af ændret levermetabolisme (143). Der er dog ikke vist nogen sikker sammenhæng mellem alkoholindtag og PC risiko (144-148). En metaanalyse fandt en let øget risiko (RR=1,05), men kun blandt personer med et dagligt forbrug på ≥ 8 genstande var forskellen signifikant (RR=1,2) (149). Blandt deltagerne i PCPT studiet fandtes en fordoblet risiko for aggressiv PC ved en gennemsnitlig indtagelse på mere end 50 g alkohol dagligt og/eller et jævnt stort forbrug svarende til ≥ 4 genstande på fem eller flere dage ugentligt, mens et lavere forbrug ikke var associeret med en øget PC risiko (150). Andre ny undersøgelse peger ligeledes på en risikoforøgelse for PC associeret med et højt alkoholforbrug (151, 152), men i en nylig stor metaanalyse af i alt 72 studier (50 kohorte og 22 case-kontrol) fandtes ensartede og neutrale risikoestimer for lavt (≤ 1 genstand/dag), moderat (>1 til <4 genstande) og højt alkoholforbrug (≥ 4 genstande) (153). For tobaksrygning peger resultaterne ligeledes ikke på en markant association med PC (154), om end ny undersøgelse og metaanalyser peger på en vis association (155, 156), herunder en mulig genetisk interaktion (157).

Erhverv

Da udviklingen af PC antages at være påvirket af eksogene faktorer, har der været fokuseret på en mulig indflydelse af erhvervsmæssige eksponeringer. En række undersøgelser har påvist en øget risiko for PC hos personer, der arbejder i landbruget (158-162). Specifikt mistænkes pesticider for at være associeret med PC, men resultaterne er ikke konsistente (161).

Endelig er der stigende evidens for en sammenhæng mellem skifteholds- og natarbejde og øget cancerrisiko, herunder særlig brystcancer (163-166), men også PC (167, 168), selv om de eksisterende undersøgelser for PC er små og evidensen således på nuværende tidspunkt er svag (169). Mekanismen menes at være påvirkning af melatoninens normale døgnvariation (164, 170).

Risikofaktorer for udvikling af prostatacancer

Etablerede risikofaktorer	Alder Race Genetik/arv
Faktorer med sandsynlig relation til udvikling af prostatacancer	Inflammatoriske tilstande Vægt Kostfaktorer, herunder særlig høj indtagelse af mælkeprodukter (calcium), lav vitamin D status, stegning/grilning af kød, og samlet lav indtagelse af frugt og grønt Lav fysisk aktivitet Erhverv (landbrug og natarbejde)

PRÆVENTION

PC er en ideel kandidat for præventive tiltag som følge af sygdommens høje prævalens, typisk lange udviklingstid fra latent til klinisk betydende sygdom, og muligheder for monitorering i form af biomarkører (herunder PSA) og histologiske forstadier (PIA og PIN) (171). Der findes utvivlsomt livsstils- og miljøfaktorer, der påvirker udviklingen fra latent til klinisk PC, men der er endnu ikke identificeret specifikke faktorer, der kan give anledning til videnskabeligt underbyggede råd.

De etablerede risikofaktorer for PC - alder, race, og familiær disposition - er ikke modificerbare, men den eksisterende og omfattende litteratur på området indikerer, at der foreligger en lang række faktorer med præventivt potentiale (121, 122, 171). Således er der en vis samlet evidens for, at en kost med lavt fedtindtag, høj indtagelse af frugt og grønt og begrænset indtag af kød og mælkeprodukter har beskyttende effekt over for udvikling af PC (95, 121, 122). Ligeledes peger en del undersøgelser på et præventivt potentiale af fysisk aktivitet (136, 139, 140, 172). Resultaterne af en række interventionsundersøgelser har dog generelt været skuffende (121, 122). SELECT studiet, som var en stor randomiseret undersøgelse af selen og vitamin E til forebyggelse af PC, blev stoppet før det planlagte tidspunkt, idet der i interim-analyser ikke kunne påvises en effekt af hverken selen- eller vitamin E tilskud (173). Derimod indikerede en opfølgning af undersøgelsen, at høj indtagelse af vitamin E øger risikoen for PC (174). I en observationel undersøgelse, der inddelte de deltagende i en gruppe med højt indtag af frugt/grønt/kylling og fisk og en gruppe med overvejende ”vestlig” diæt med et højere indtag af kød/mejeriprodukter fandtes ingen sammenhæng med PC risiko (175).

Endelig er der en række hyppigt anvendte lægemidler med potentiel beskyttende effekt mod udvikling og progression af PC, herunder aspirin og andre NSAID midler, statiner, og 5-alfa-reduktase hæmmerne finasterid og dutasterid (122). Der er udført to store randomiserede studier af henholdsvis finasterid, der hæmmer 5-alfa-reduktase isoenzym 2 (176), og dutasterid, der hæmmer både isoenzym 1 og 2 (177). I finasterid-studiet (PCPT), hvori indgik 18.882 mænd over 55 år med forventet lav risiko for PC, fandtes en 25 % reduktion af biopsiverificeret PC i finasterid-gruppen over en 7-årig periode. Overraskende var forekomsten af aggressiv PC, vurderet ved Gleason score (se kapitlet om patologi), signifikant højere i interventionsarmen (176). En række efterfølgende studier har sandsynliggjort, at dette fund kan bero på detektionsbias (178, 179), men i dutasterid-studiet *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) genfandtes, udover en lignende risikoreduktion for total PC, en signifikant association med aggressiv PC i interventionsarmen (180). REDUCE studiet inkluderede 6729 mænd (50-75 år) med forventet højere PC risiko, baseret på PSA niveauet (2,5-10 ng/ml). Detektionsraten af PC var høj i begge studier, hvorfor den observerede risikoreduktion for biopsiverificeret PC ikke direkte kan korreleres til en reduktion i forekomsten af klinisk betydende cancer. En opfølgning af PCPT studiet er publiceret for nylig (181). Undersøgelsen opgjorde incidens

og mortalitet indtil 2011 hos 18.880 mænd, som indgik i den oprindelige trial. PC fandtes hos 989 af 9.423 (10,5 %) i finasterid-gruppen og 1412 af 9.457 (14,9 %) i placebo-gruppen, svarende til en RR på 0,70 (95 % CI: 0,65-0,76). De tilsvarende tal for aggressiv PC var 333 (3,5 %) og 286 (3,0 %) (RR, 1,17; 95 % CI: 1,00-1,37). Femtenårs-overlevelsen var henholdsvis 78,0 % and 78,2 %, svarende til en neutral *hazard* ratio for finasterid på 1,02 (95 % CI: 0,97- 1,08), uden variation i forhold til PC aggressivitet. Undersøgelsen viste således en markant reduceret incidens af total PC hos patienter behandlet med finasterid, en lille risikoforøgelse for aggressiv PC, men identisk mortalitet efter 18 års opfølgning. Konklusivt foreligger der således ikke på nuværende tidspunkt evidens for reduceret mortalitet af PC ved behandling med 5-alfa-reduktase hæmmere eller andre lægemidler med potentiel beskyttende effekt på udvikling af PC (181, 182).

RESUME

Incidensen af prostatacancer er steget markant i Danmark i løbet af de sidste 10 år, primært som følge af usystematisk PSA screening, og sygdommen er nu (bortset fra hudcancer) den hyppigste cancer hos danske mænd. Mortaliteten har været uændret i samme periode. Der er kun begrænset viden om ætiologien til prostatacancer, og de få etablerede risikofaktorer – alder, race og genetisk disposition – er ikke modificerbare. Epidemiologiske undersøgelser indikerer dog en vigtig betydning af livsstils- og miljøfaktorer, og der er vis samlet evidens for, at en kost med lavt fedtindtag, høj indtagelse af frugt og grønt og begrænset indtag af kød og mælkeprodukter har beskyttende effekt over for udvikling af prostatacancer. Der foreligger endvidere dokumentation for, at behandling med 5-alfa-reduktase hæmmere finasterid og dutasterid reducerer incidensen af prostatacancer, men det er fortsat uklart, om 5-alfa-reduktase hæmmere har et behandlingsmæssigt potentiale i forhold til prostatacancer.

Referencer

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2012;61:1079-1092.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-1403.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
4. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:151-166.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
6. Outzen M, Brasso K, Martinussen N, Christensen J, Tjønneland A, Friis S, Olsen A. Prostate cancer in Denmark 1978-2009 - trends in incidence and mortality. *Acta Oncol* 2013;52:831-6.
7. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World J Urol* 2012;30:195-200.
8. Statens Serum Institut. Cancerregisteret 2011. Statens Serum Institut, 2012.
9. Statens Serum Institut. Dødsårsagsregisteret 2011. Statens Serum Institut, 2012.
10. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385.
11. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *Int J Cancer* 1977;20:680-688.
12. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPI) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994;8:439-443.
13. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008;15:3866-3871.
14. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:43-68.
15. Moradi T, Delfino RJ, Bergstrom SR, Yu ES, Adami HO, Yuen J. Cancer risk among Scandinavian immigrants in the US and Scandinavian residents compared with US whites, 1973-89. *Eur J Cancer Prev* 1998;7:117-125.
16. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009;6:87-95.
17. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, Walsh PC. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993;150:797-802.
18. Colloca G, Venturino A. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol* 2011;50:14-24.
19. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:3367-3371.
20. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1996;144:1041-1047.

21. Madersbacher S, Alcaraz A, Emberton M, Hammerer P, Ponholzer A, Schroder FH, Tubaro A. The influence of family history on prostate cancer risk: implications for clinical management. *BJU Int* 2011;107:716-721.
22. Heck MM, Kron M, Gschwend JE, Herkommer K. Effect of family history on outcome in German patients treated with radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012;48:1312-1317.
23. Gronberg H, Isaacs SD, Smith JR, Carpten JD, Bova GS, Freije D, et al. Characteristics of prostate cancer in families potentially linked to the hereditary prostate cancer 1 (HPC1) locus. *JAMA* 1997;278:1251-1255.
24. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol* 2010;58:275-280.
25. Schleutker J, Matikainen M, Smith J, Koivisto P, Baffoe-Bonnie A, Kainu T, et al. A genetic epidemiological study of hereditary prostate cancer (HPC) in Finland: frequent HPCX linkage in families with late-onset disease. *Clin Cancer Res* 2000;6:4810-4815.
26. Berry R, Schaid DJ, Smith JR, French AJ, Schroeder JJ, McDonnell SK, et al. Linkage analyses at the chromosome 1 loci 1q24-25 (HPC1), 1q42.2-43 (PCAP), and 1p36 (CAPB) in families with hereditary prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000;66:539-546.
27. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, et al. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet* 2001;27:172-180.
28. Stephan DA, Howell GR, Teslovich TM, Coffey AJ, Smith L, Bailey-Wilson JE, et al. Physical and transcript map of the hereditary prostate cancer region at xq27. *Genomics* 2002;79:41-50.
29. Jin G, Lu L, Cooney KA, Ray AM, Zuhlke KA, Lange EM, et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis: evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2012;131:1095-1103.
30. Chen Z, Greenwood C, Isaacs WB, Foulkes WD, Sun J, Zheng SL, Condreay LD, Xu J. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34:1260-1264.
31. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinanen R, Palmberg C, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet* 1995;9:401-406.
32. Mononen N, Ikonen T, Autio V, Rokman A, Matikainen MP, Tammela TL, et al. Androgen receptor CAG polymorphism and prostate cancer risk. *Hum Genet* 2002;111:166-171.
33. Sartor O, Zheng Q, Eastham JA. Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate cancer. *Urology* 1999;53:378-380.
34. Bennett CL, Price DK, Kim S, Liu D, Jovanovic BD, Nathan D, et al. Racial variation in CAG repeat lengths within the androgen receptor gene among prostate cancer patients of lower socioeconomic status. *J Clin Oncol* 2002;20:3599-3604.
35. Ledet EM, Hu X, Sartor O, Rayford W, Li M, Mandal D. Characterization of germline copy number variation in high-risk African American families with prostate cancer. *Prostate* 2013;73:614-623.
36. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008;358:910-919.
37. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Guy M, Morrison J, Severi G et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:1058-1060.

38. Eeles RA, Kote-Jarai Z, Al Olama AA, Giles GG, Guy M, Severi G, et al. Identification of seven new prostate cancer susceptibility loci through a genome-wide association study. *Nat Genet* 2009;41:1116-1121.
39. Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Blondal T, Gylfason A, Agnarsson BA, et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2009;41:1122-1126.
40. Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, et al. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet* 2011;43:785-791.
41. Schumacher FR, Berndt SI, Siddiq A, Jacobs KB, Wang Z, Lindstrom S, et al. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet* 2011;20:3867-3875.
42. Amin AI OA, Kote-Jarai Z, Schumacher FR, Wiklund F, Berndt SI, Benlloch S, et al.. A meta-analysis of genome-wide association studies to identify prostate cancer susceptibility loci associated with aggressive and non-aggressive disease. *Hum Mol Genet* 2013;22:408-415.
43. Gelmann EP. Complexities of prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2008;358:961-963.
44. Fradet Y. Biomarkers in prostate cancer diagnosis and prognosis: beyond prostate-specific antigen. *Curr Opin Urol* 2009;19:243-246.
45. Haldrup C, Mundbjerg K, Vestergaard EM, Lamy P, Wild P, Schulz WA, et al. DNA Methylation Signatures for Prediction of Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy of Clinically Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 2013;31(26):3250-8.
46. Giovannucci E. Medical history and etiology of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:159-162.
47. Chokkalingam AP, Nyren O, Johansson JE, Gridley G, McLaughlin JK, Adami HO, Hsing AW. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden. *Cancer* 2003;98:1727-1734.
48. Patel DA, Bock CH, Schwartz K, Wenzlaff AS, Demers RY, Severson RK. Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factors for prostate cancer: a case - control study in Wayne County, Michigan. *Cancer Causes Control* 2005;16:263-273.
49. Buckley BS, Lapitan MC, Simpson CR, Sheikh A. Risk of prostate cancer associated with benign prostate disease: a primary care case-control study. *Br J Gen Pract* 2011;61:e684-e691.
50. Schenk JM, Kristal AR, Arnold KB, Tangen CM, Neuhaus ML, Lin DW, White E, Thompson IM. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2011;173:1419-1428.
51. Orsted DD, Bojesen SE, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Association of clinical benign prostate hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3,009,258 men. *Eur Urol* 2011;60:691-698.
52. Howards SS. Possible biological mechanisms for a relationship between vasectomy and prostatic cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1060-1062.
53. 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;5:193-203.
54. Lyng E. Prostate cancer is not increased in men with vasectomy in Denmark. *J Urol* 2002;168:488-490.
55. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancer and cardiovascular disease after vasectomy: an epidemiological database study. *Fertil Steril* 2005;84:1438-1443.

56. Rohrmann S, Paltoo DN, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Association of vasectomy and prostate cancer among men in a Maryland cohort. *Cancer Causes Control* 2005;16:1189-1194.
57. Hisada M, Rabkin CS, Strickler HD, Wright WE, Christianson RE, van den Berg BJ. Human papillomavirus antibody and risk of prostate cancer. *JAMA* 2000;283:340-341.
58. Adami HO, Kuper H, Andersson SO, Bergstrom R, Dillner J. Prostate cancer risk and serologic evidence of human papilloma virus infection: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:872-875.
59. Korodi Z, Dillner J, Jellum E, Lumme S, Hallmans G, Thoresen S, et al. Human papillomavirus 16, 18, and 33 infections and risk of prostate cancer: a Nordic nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2952-2955.
60. Sutcliffe S, Viscidi RP, Till C, Goodman PJ, Hoque AM, Hsing AW, et al. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:614-618.
61. Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology* 2004;15:93-99.
62. Sutcliffe S, Platz EA. Inflammation in the etiology of prostate cancer: an epidemiologic perspective. *Urol Oncol* 2007;25:242-249.
63. MacLennan GT, Eisenberg R, Fleshman RL, Taylor JM, Fu P, Resnick MI, Gupta S. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol* 2006;176:1012-1016.
64. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:256-269.
65. Kryvenko ON, Jankowski M, Chitale DA, Tang D, Rundle A, Trudeau S, Rybicki BA. Inflammation and preneoplastic lesions in benign prostate as risk factors for prostate cancer. *Mod Pathol* 2012;25:1023-1032.
66. Chaturvedi AK, Moore SC, Hildesheim A. Invited commentary: circulating inflammation markers and cancer risk - implications for epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2013;177:14-19.
67. Bostwick DG, Liu L, Brawer MK, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol* 2004;6:171-179.
68. Gupta S, Adhami VM, Subbarayan M, MacLennan GT, Lewin JS, Hafeli UO, Fu P, Mukhtar H. Suppression of prostate carcinogenesis by dietary supplementation of celecoxib in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res* 2004;64:3334-3343.
69. Platz EA, Rohrmann S, Pearson JD, Corrada MM, Watson DJ, De Marzo AM, Landis PK, Metter EJ, Carter HB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:390-396.
70. Stock DC, Groome PA, Siemens DR, Rohland SL, Song Z. Effects of non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs on the aggressiveness of prostate cancer. *Prostate* 2008;68:1655-1665.
71. Mahmud SM, Franco EL, Aprikian AG. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2010;127:1680-1691.
72. Cunha GR, Donjacour AA, Cooke PS, Mee S, Bigsby RM, Higgins SJ, Sugimura Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev* 1987;8:338-362.

73. Imperato-McGinley J, Gautier T, Zirinsky K, Hom T, Palomo O, Stein E, Severi G. Prostate visualization studies in males homozygous and heterozygous for 5 alpha-reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1022-1026.
74. Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. *Cancer Res* 1977;37:1929-1933.
75. Shirai T, Cui L, Takahashi S, Futakuchi M, Asamoto M, Kato K, Ito N. Carcinogenicity of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4,5-b]pyridine (PhIP) in the rat prostate and induction of invasive carcinomas by subsequent treatment with testosterone propionate. *Cancer Lett* 1999;143:217-221.
76. Imamoto T, Suzuki H, Yano M, Kawamura K, Kamiya N, Araki K, et al. The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15:472-480.
77. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-183.
78. Isbarn H, Pinthus JH, Marks LS, Montorsi F, Morales A, Morgentaler A, Schulman C. Testosterone and prostate cancer: revisiting old paradigms. *Eur Urol* 2009;56:48-56.
79. Hyde Z, Flicker L, McCaul KA, Almeida OP, Hankey GJ, Chubb SA, Yeap BB. Associations between testosterone levels and incident prostate, lung, and colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1319-1329.
80. Gong Z, Neuhouser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977-1983.
81. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989-1003.
82. Ahn J, Moore SC, Albanes D, Huang WY, Leitzmann MF, Hayes RB. Height and risk of prostate cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Br J Cancer* 2009;101:522-525.
83. Han JH, Choi NY, Bang SH, Kwon OJ, Jin YW, Myung SC, Chang IH, Kim TH, Ahn SH. Relationship between serum prostate-specific antigen levels and components of metabolic syndrome in healthy men. *Urology* 2008;72:749-754.
84. Freedland SJ, Wen J, Wuerstle M, Shah A, Lai D, Moalej B, Atala C, Aronson WJ. Obesity is a significant risk factor for prostate cancer at the time of biopsy. *Urology* 2008;72:1102-1105.
85. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer - a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol* 2012;23:1665-1671.
86. Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2416-2429.
87. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2056-2062.
88. Pierce BL. Why are diabetics at reduced risk for prostate cancer? A review of the epidemiologic evidence. *Urol Oncol* 2012;30:735-743.
89. Lai GY, Park Y, Hartge P, Hollenbeck AR, Freedman ND. The association between self-reported diabetes and cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E497-E502.
90. Li Q, Kuriyama S, Kakizaki M, Yan H, Sone T, Nagai M, et al. History of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2010;21:1025-1032.

91. Hong SK, Oh JJ, Byun SS, Hwang SI, Lee HJ, Choe G, Lee SE. Impact of diabetes mellitus on the detection of prostate cancer via contemporary multi (≥ 12)-core prostate biopsy. *Prostate* 2012;72:51-57.
92. Rastogi T, Devesa S, Mangtani P, Mathew A, Cooper N, Kao R, Sinha R. Cancer incidence rates among South Asians in four geographic regions: India, Singapore, UK and US. *Int J Epidemiol* 2008;37:147-160.
93. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* 2002;98:262-267.
94. Grant WB. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality. *Eur Urol* 2004;45:271-279.
95. Arab L, Su J, Steck SE, Ang A, Fontham ET, Bensen JT, Mohler JL. Adherence to World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research lifestyle recommendations reduces prostate cancer aggressiveness among African and Caucasian Americans. *Nutr Cancer* 2013;65:633-643.
96. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Scourman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. *Nutr J* 2010;9:50. doi: 10.1186/1475-2891-9-50.:50-59.
97. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB, Sinha R. A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res* 2005;65:11779-11784.
98. Major JM, Cross AJ, Watters JL, Hollenbeck AR, Graubard BI, Sinha R. Patterns of meat intake and risk of prostate cancer among African-Americans in a large prospective study. *Cancer Causes Control* 2011;22:1691-1698.
99. Punnen S, Hardin J, Cheng I, Klein EA, Witte JS. Impact of meat consumption, preparation, and mutagens on aggressive prostate cancer. *PLoS One* 2011;6:e27711.
100. Figg WD. How do you want your steak prepared? The impact of meat consumption and preparation on prostate cancer. *Cancer Biol Ther* 2012;13:1141-1142.
101. John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J. Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2011;63:525-537.
102. Joshi AD, Corral R, Catsburg C, Lewinger JP, Koo J, John EM, Ingles SA, Stern MC. Red meat and poultry, cooking practices, genetic susceptibility and risk of prostate cancer: results from a multiethnic case-control study. *Carcinogenesis* 2012;33:2108-2118.
103. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1768-1777.
104. Lampe JW. Dairy products and cancer. *J Am Coll Nutr* 2011;30:464S-470S.
105. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Tong J, Hoshi K. Milk consumption is a risk factor for prostate cancer in Western countries: evidence from cohort studies. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16:467-476.
106. Qin LQ, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 Suppl 7:330-340.
107. Giovannucci 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.
108. Pettersson A, Kasperzyk JL, Kenfield SA, Richman EL, Chan JM, Willett WC, Stampfer MJ, Mucci LA, Giovannucci EL. Milk and dairy consumption among men with prostate cancer and risk of metastases and prostate cancer death. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:428-436.

109. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307-1311.
110. Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)₂ vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control* 1998;9:567-582.
111. Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG, Burnstein KL, Zhuang SH, Block NL, Binderup L. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,23-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:241-248.
112. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96:252-261.
113. Colli JL, Grant WB. Solar ultraviolet B radiation compared with prostate cancer incidence and mortality rates in United States. *Urology* 2008;71:531-535.
114. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Kolonel LN, Chen TC, Turner A, Holick MF. Serum vitamin D metabolite levels and the subsequent development of prostate cancer (Hawaii, United States). *Cancer Causes Control* 1998;9:425-432.
115. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, Willett WC. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:451-459.
116. 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;125:1414-1423.
117. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ, Mullie P, Autier P. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128:1414-1424.
118. Gilbert R, Metcalfe C, Fraser WD, Donovan J, Hamdy F, Neal DE, Lane JA, Martin RM. Associations of circulating retinol, vitamin E, and 1,25-dihydroxyvitamin D with prostate cancer diagnosis, stage, and grade. *Cancer Causes Control* 2012;23:1865-1873.
119. Cheteri MB, Stanford JL, Friedrichsen DM, Peters MA, Iwasaki L, Langlois MC, Feng Z, Ostrander EA. Vitamin D receptor gene polymorphisms and prostate cancer risk. *Prostate* 2004;59:409-418.
120. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:690-699.
121. Ma RW, Chapman K. A systematic review of the effect of diet in prostate cancer prevention and treatment. *J Hum Nutr Diet* 2009;22:187-199.
122. Colli JL, Amling CL. Chemoprevention of prostate cancer: what can be recommended to patients? *Curr Urol Rep* 2009;10:165-171.
123. Kristal AR, Arnold KB, Neuhaus ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, Thompson IM. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2010;172:566-577.
124. Marshall JR. Diet and prostate cancer prevention. *World J Urol* 2012;30:157-165.
125. Brasky TM, Darke AK, Song X, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM, et al. Plasma phospholipid fatty acids and prostate cancer risk in the SELECT trial. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1132-1141.
126. Bosire C, Stampfer MJ, Subar AF, Park Y, Kirkpatrick SI, Chiuve SE, Hollenbeck AR, Reedy J. Index-based dietary patterns and the risk of prostate cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2013;177:504-513.

127. Henning SM, Wang P, Heber D. Chemopreventive effects of tea in prostate cancer: green tea versus black tea. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:905-920.
128. Geybels MS, Neuhouwer ML, Wright JL, Stott-Miller M, Stanford JL. Coffee and tea consumption in relation to prostate cancer prognosis. *Cancer Causes Control* 2013.
129. Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS. Tea consumption and the risk of overall and grade specific prostate cancer: a large prospective cohort study of Scottish men. *Nutr Cancer* 2012;64:790-797.
130. Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 1998;26:293-315.
131. Severson RK, Nomura AM, Grove JS, Stemmermann GN. A prospective analysis of physical activity and cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:522-529.
132. Giovannucci E, Leitzmann M, Spiegelman D, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and prostate cancer in male health professionals. *Cancer Res* 1998;58:5117-5122.
133. Lee IM, Sesso HD, Chen JJ, Paffenbarger RS, Jr. Does physical activity play a role in the prevention of prostate cancer? *Epidemiol Rev* 2001;23:132-137.
134. Friedenreich CM, McGregor SE, Courneya KS, Angyalfi SJ, Elliott FG. Case-control study of lifetime total physical activity and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004;159:740-749.
135. Zeegers MP, Dirx MJ, van den Brandt PA. Physical activity and the risk of prostate cancer in the Netherlands cohort study, results after 9.3 years of follow-up. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1490-1495.
136. Patel AV, Rodriguez C, Jacobs EJ, Solomon L, Thun MJ, Calle EE. Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:275-279.
137. Moore SC, Peters TM, Ahn J, Park Y, Schatzkin A, Albanes D, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Physical activity in relation to total, advanced, and fatal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2458-2466.
138. Wiklund F, Lageros YT, Chang E, Balter K, Johansson JE, Adami HO, Gronberg H. Lifetime total physical activity and prostate cancer risk: a population-based case-control study in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2008;23:739-746.
139. Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BL, Christensen J, Loft S, Friedenreich C, et al. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer* 2009;125:902-908.
140. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, Ge J, An R, Zhao Y. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2011;60:1029-1044.
141. Singh AA, Jones LW, Antonelli JA, Gerber L, Calloway EE, Shuler KH, et al. Association between exercise and primary incidence of prostate cancer: does race matter? *Cancer* 2013;119:1338-1343.
142. Marshall JR, Freudenheim J. Alcohol. In: Schottenfeld, Searle JD, and Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. third ed. New York: Oxford University Press, 2006.
143. Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990;30:219-249.
144. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wolk A, Ekblom A, Holmberg L, Persson I. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992;3:419-425.

145. Tønnesen H, Møller H, Andersen JR, Jensen E, Juel K. Cancer morbidity in alcohol abusers. *Br J Cancer* 1994;69:327-332.
146. Dennis LK, Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:110-114.
147. Platz EA, Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Alcohol intake, drinking patterns, and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2004;159:444-453.
148. Chang ET, Hedelin M, Adami HO, Gronberg H, Balter KA. Alcohol drinking and risk of localized versus advanced and sporadic versus familial prostate cancer in Sweden. *Cancer Causes Control* 2005;16:275-284.
149. Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate* 2000;42:56-66.
150. Gong Z, Kristal AR, Schenk JM, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM. Alcohol consumption, finasteride, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer* 2009;115(16):3661-9.
151. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Alcoholic beverages and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:773-780.
152. Zuccolo L, Lewis SJ, Donovan JL, Hamdy FC, Neal DE, Smith GD. Alcohol consumption and PSA-detected prostate cancer risk - a case-control nested in the ProtecT study. *Int J Cancer* 2013;132:2176-2185.
153. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:350-359.
154. Hickey K, Do KA, Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:115-125.
155. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health* 2010;100:693-701.
156. Rohrmann S, Linseisen J, Allen N, Bueno-de-Mesquita HB, Johnsen NF, Tjønneland A, et al. Smoking and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2013;108:708-714.
157. Xu B, Tong N, Chen SQ, Yang Y, Zhang XW, Liu J, Hu XN, Sha GZ, Chen M. Contribution of HOGG1 Ser(3)(2)(6)Cys polymorphism to the development of prostate cancer in smokers: meta-analysis of 2779 cases and 3484 controls. *PLoS One* 2012;7:e30309.
158. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF, Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:209-215.
159. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998;8:64-74.
160. Parent ME, Siemiatycki J. Occupation and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001;23:138-143.
161. Van Maele-Fabry G, Willems JL. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2003;60:634-642.
162. Zeegers MP, Friesema IH, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study of occupation and prostate cancer risk. *J Occup Environ Med* 2004;46:271-279.
163. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001;12:74-77.
164. Schernhammer ES, Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels? *Br J Cancer* 2004;90:941-943.

165. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005;41:2023-2032.
166. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers - a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:5-22.
167. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al. Prospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers: findings from the Japan collaborative cohort study. *Am J Epidemiol* 2006;164:549-555.
168. Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Kunimoto M, Kadowaki K, Otomo H, et al. Industry-based retrospective cohort study of the risk of prostate cancer among rotating-shift workers. *Int J Urol* 2011;18:206-211.
169. Wang XS, Armstrong ME, Cairns BJ, Key TJ, Travis RC. Shift work and chronic disease: the epidemiological evidence. *Occup Med (Lond)* 2011;61:78-89.
170. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med* 1997;336:186-195.
171. Fitzpatrick JM, Schulman C, Zlotta AR, Schroder FH. Prostate cancer: a serious disease suitable for prevention. *BJU Int* 2009;103:864-870.
172. Oliveria SA, Lee IM. Is exercise beneficial in the prevention of prostate cancer? *Sports Med* 1997;23:271-278.
173. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009;301:39-51.
174. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-1556.
175. Wu K, Hu FB, Willett WC, Giovannucci E. Dietary patterns and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:167-171.
176. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-224.
177. Musquera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5alpha-reductase inhibitor, dutasteride. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1073-1079.
178. Sarvis JA, Thompson IM. Prostate cancer chemoprevention: update of the prostate cancer prevention trial findings and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep* 2008;10:529-532.
179. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, Somerfield MR, Albertsen PC, Blot WJ, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2009;27:1502-1516.
180. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202.
181. Thompson IM, Jr., Goodman PJ, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, Lucia MS, Ford LG. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial. *N Engl J Med* 2013;369:603-610.
182. Theoret MR, Ning YM, Zhang JJ, Justice R, Keegan P, Pazdur R. The risks and benefits of 5alpha-reductase inhibitors for prostate-cancer prevention. *N Engl J Med* 2011;365:97-99.