

# Pharmaco-prévention et nutri-prévention des cancers de la prostate

## Pharmaco and diet based prostate cancer prevention

François Eisinger<sup>1,2,3</sup>, Géraldine Cancel-Tassin<sup>4</sup>, Abdel Rahmene Azzouzi<sup>5</sup>, Gwenaëlle Gravis<sup>6</sup>, Dominique Rossi<sup>7</sup>, Olivier Cussenot<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Institut Paoli-Calmettes (IPC), département d'anticipation et de suivi des cancers (Cancer Control Department), 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

<eisingerf@ipc.unicancer.fr>

<sup>2</sup> Inserm, UMR 912, Economy and Social Sciences, Health Care Systems and Society, SE4S, 13273 Marseille, France

<sup>3</sup> Aix-Marseille université, 13284 Marseille, Cedex 07 France

<sup>4</sup> Université Paris-VI, CeRePP - GRC-UPMC-05 oncotype, CeRePP, 75005 Paris, France

<sup>5</sup> CHU d'Angers, service d'urologie, 49100 Angers, France

<sup>6</sup> Institut Paoli-Calmettes (IPC), centre de recherche en cancérologie de Marseille, UMR 891 Inserm, Medical Oncology, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

<sup>7</sup> Aix-Marseille université, AP-HM, hôpital Nord, service d'urologie, 13284 Marseille Cedex 07, France

<sup>8</sup> Université Paris-VI, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), groupe hospitalo-universitaire Paris-Est, hôpital Tenon, service d'urologie, CeRePP - GRC-UPMC-05 oncotype, 75008 Paris, France

Article reçu le 9 juillet 2012,  
accepté le 29 novembre 2012

Tirés à part : F. Eisinger

Pour citer cet article : Eisinger F, Cancel-Tassin G, Azzouzi AR, Gravis G, Rossi D, Cussenot O. Pharmaco-prévention et nutri-prévention des cancers de la prostate. *Bull Cancer* 2013 ; 100 : 497-507.  
doi : 10.1684/bdc.2013.1739.

**Résumé.** Le cancer de la prostate était en 2010, malgré le progrès des traitements aboutissant à un taux relatif de mortalité faible, la cause de 8 790 décès. Le rapport bénéfices-inconvénients du dépistage systématique est pour le moins discuté et les arbitrages ne sont pas orientés vers sa préconisation systématique. Ainsi, la prévention seule offre la capacité de diminuer à la fois l'incidence, les effets secondaires des traitements et la mortalité spécifique du cancer. Néanmoins, ce domaine de la prévention est également l'objet de polémique et de controverse centrés sur les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase. Il est vraisemblable que la pharmaco-prévention et la nutri-prévention soient à l'avenir une source importante d'amélioration de la lutte contre le cancer. Les grandes classes de molécules ou produits sont décrites dans cet article. Concernant la pharmaco-prévention, on peut distinguer sans doute trois types différents de molécules : les molécules ayant comme objectif principal ou unique la prévention du cancer de la prostate, il s'agit essentiellement des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et peut être aussi des *selective estrogen receptor modulators*. Les molécules ayant un objectif de prévention non limité au cancer de la prostate : anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire difluorométhylornithine. Les molécules ayant une ambition différente comme celle du contrôle métabolique et dont le bénéfice en termes de réduction de risque de cancer de la prostate ne serait qu'un objectif secondaire : statines, voire metformine ou les inhibiteurs des histones désacétylases. Concernant la nutri-prévention, on peut globalement identifier deux

**Abstract.** In 2010, in France, 8,790 men died from prostate cancer despite a low and decreasing mortality rate. The individual risk/benefit ratio of prostate cancer screening is the focus of controversy and currently not in favor of a systematic screening program. Therefore, only prevention could reduce incidence, side effects of treatment and related mortality. Interestingly, prostate cancer prevention is also a field of controversy mainly about 5-alpha-reductase inhibitors. However, it could be expected that pharmaco- or diet-based prevention will be a huge tool for cancer control, even more for prostate cancer burden. This review comprehensively analyses which molecules or compounds could be used in preventive trials. With regard to pharmaco-prevention, three different kinds of drugs could be identified. First drugs, which aim at mainly or even solely reduce prostate cancer risk such as 5-alpha-reductase inhibitors and selective estrogen receptor modulators. Drugs, which aim at wider preventive impact such as: nonsteroidal anti-inflammatory drugs or difluoromethylornithine. Lastly, drugs for which reducing prostate cancer incidence is merely a side effect such as statins, metformin or histones desacetylase inhibitors. With regard to diet-based prevention, two main approaches could be identified: aliments and nutriments, on one hand, and vitamin and minerals, on the other. Interestingly if compounds reach experimental plausibility, natural

catégories : nutriments et aliments, d'un côté, et vitamines et minéraux, de l'autre. Paradoxalement, si les produits actifs semblent acquérir une légitimité expérimentale, l'efficacité du régime ou de l'aliment semble plus importante. Enfin, il est très important de souligner qu'au côté des controverses sur l'efficacité réelle et du ratio risques/bénéfices, la question centrale est celle de l'adhésion des personnes à cette stratégie. La définition d'une stratégie, aussi efficace soit elle, ne peut se passer de l'adhésion des personnes cibles qui est peut-être le maillon faible de la pharmaco-prévention et se doit sans doute d'être mieux connue. ▲

**Mots clés :** prévention primaire, pharmacologie, régime

foods or even global diet seem to have a higher impact. Lastly, besides assessment of efficacy, effectiveness required the critical step of compliance, which might actually be the weakest link of the prevention chain. ▲

**Key words:** primary prevention, pharmacology, diet, nutritional management

Le cancer de la prostate est, selon les données de l'Inca, le cancer le plus fréquent en France (71 500 nouveaux cas en 2010)<sup>1</sup>. Le taux de survie relative à dix ans, de 1988 à 2005, était de 90,8 % selon les données de la SEER. Néanmoins, un taux relatif de mortalité faible pour une pathologie aussi fréquente que le cancer de la prostate produit un taux absolu significatif. En France, toujours en 2010, 8 790 décès ont été attribués au cancer de la prostate (plus du double du nombre de cas incidents de cancers de l'ovaire).

Si les traitements des formes diagnostiquées à un stade localisé donnent des taux de survie à dix ans supérieurs à 80 %, les effets secondaires sur la continence urinaire et la sexualité perturbent la qualité de vie des patients traités [1, 2]. Le dépistage du cancer de la prostate, basé sur le dosage du PSA à partir de 50 ans, vise à diminuer la mortalité liée à ce cancer mais les bénéfices réels de ce dépistage, dans sa stratégie actuelle, restent incertains. L'étude ERSPC [3] a montré, avec un niveau de preuve élevé, une incidence des cancers diagnostiqués de 8,2 % dans le groupe dépisté (versus 4,8 % dans le groupe témoin) et une réduction du taux de mortalité spécifique de 20 % dans la population en intention de dépistage. Cette étude a également apporté de nouvelles questions sur le risque de sur-diagnostic et de sur-traitement des formes indolentes. En effet, le rapport bénéfices carcinologiques-qualité de vie d'un dépistage en population générale n'est évident que pour un homme sur 40 diagnostiqués dans le cadre du dépistage. Ainsi, le dépistage s'il est très vraisemblablement efficace n'est peut-être pas efficient, car il augmente l'incidence liée au diagnostic de néoplasies microscopiques (stades T1) pour lesquelles le traitement n'a pas

montré à ce jour de bénéfice sur la réduction de la mortalité, en tout cas pour les formes diagnostiquées après 65 ans. Le rapport bénéfices-inconvénients imputable au dépistage systématique du cancer de la prostate basé sur le dosage du PSA, à partir de 50 ans, et les coûts de soins de santé qui en découlent ne sont pas en faveur du dépistage systématique dans ses modalités actuelles [4]. Ainsi, seule la prévention (comme pourrait l'être la pharmaco-prévention) est à même de diminuer à la fois l'incidence, les effets secondaires des traitements et la mortalité spécifique du cancer.

Il est apparu souhaitable de faire une nouvelle analyse de la littérature (résumé dans le *tableau 1*) sur l'état des connaissances sur ce thème qui pourrait dans l'avenir être un outil important de maîtrise de cette maladie très fréquente. Dans l'étude RAPID, initiée par la Division of Cancer Prevention du NCI, parmi les dix substances testées, quatre l'étaient afin de diminuer le risque de cancer de la prostate [5].

## Pharmaco-prévention

### Les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase

À l'heure actuelle, les agents les plus et les mieux étudiés dans la chimioprévention du cancer de la prostate sont les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase (5AR) (cf. revue *Cochrane* [6] et l'*Asco clinical practice guidelines* [7]), le dutastéride et le finastéride [8]. Ces molécules ont fait l'objet d'attention ancienne [9] et ont l'avantage d'avoir été prescrites pour hypertrophie bénigne de la prostate à un grand nombre de personnes avec un suivi important (cinq millions de patients entre les années 2002 to 2009<sup>2</sup>).

<sup>1</sup> Inca : <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancers-de-la-prostate/quelques-chiffres>

<sup>2</sup> <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>

**Tableau 1.** Résumé des principales options de prévention du cancer de la prostate.

<b>Pharmaco-prévention</b>		
<b>Familles</b>	<b>Molécule(s)</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Inhibiteurs 5-alpha-réductase</b>	Finastéride, dutastéride	Risque-bénéfice incertain
<b>SERM</b>	Torémifène	Bénéfice incertain
Hypolipémiants	<b>Statines</b>	Hydrophile ou lipophile ?
Antidiabétiques	Metformine	Bénéfice incertain
<b>AINS</b>	Aspirine	Bénéfice faible mais diffus ?
Autres	DFMO, antiépileptique	Bénéfice incertain
Combinaison	Multiple	Multiplés hypothèses
<b>Nutri-prévention</b>		
Familles	Produit(s)	Molécule(s)
Caroténoïdes	Tomate, algues brunes	Lycopène, fucoxanthine
Crucifères	Brocoli, chou	Isothiocyanates
Grenades		Anthocyanine
Thé vert		Catéchines
Soja		Isoflavones
Aromates	Romarin, Curcuma	Carnosol, diféruoylméthane
Champignons	Yunzhi	
Micronutriments		<b>Vitamine D</b> et calcium
<b>Antioxydants</b>		Vitamine E et sélénium
Régime et combinaison		Multiplés hypothèses
Mode de vie (nutrition et activité physique)		

SERMs : *selective estrogen receptor modulators* ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; DFMO : difluorométhylornithine. Les options représentées sur le graphique explicatif (*figure 1*) apparaissent, dans ce tableau, en mode typographique souligné et gras.

L'efficacité de ces molécules en termes de réduction d'incidence semble acquise. Le finastéride réduit le risque relatif d'être atteint d'un cancer de la prostate d'environ 25 % [8], quels que soient la race, l'histoire familiale et l'âge. Le dutastéride également possède une efficacité observée lors d'essai randomisé [10], estimé comme une réduction d'incidence des cancers de la prostate de l'ordre de 22 %. La méthodologie, le suivi et la cohérence des chiffres observés (26 et 22 %) rendent ces données peu discutables.

Trois questions cependant sont et ont été débattues premièrement, dans les deux essais PCPT et REDUCE [8, 10], l'incidence des cancers de la prostate dans les groupes témoins était particulièrement élevée.

Deuxièmement, en raison de la réduction observée du taux de PSA sous l'influence de ces molécules, la décision de prescrire des examens complémentaires pourrait être réalisée devant des taux jugés normaux en l'absence de traitement.

Enfin, l'augmentation de la fréquence des formes à haut risque. Il existe des arguments pour relativiser cette augmentation [11, 12], néanmoins, la position de la FDA<sup>2</sup>, reprise dans le *New England Journal of Medicine* [13], est de considérer que cette augmentation est réelle. L'incidence des cancers Gleason 8-10 sous finastéride était de 1,8 % contre 1 % sous placebo dans l'essai PCPT. Dans l'essai REDUCE, les chiffres étaient respectivement de 1 % sous dutastéride *versus* 0,5 % sous placebo.

Ainsi, il semblerait que pour 150 à 200 personnes traitées, les risques seraient d'un cancer de grade élevé en plus et les bénéfices de trois à quatre cancers de gravité moindre évités.

La conclusion du groupe d'experts a donc été de considérer que ces molécules n'ont pas un ratio risques/bénéfices favorable pour la prévention des cancers de la prostate [13].

En conclusion, ces molécules, malgré une efficacité certaine, ne peuvent aujourd'hui être prescrites en ayant comme seul objectif la prévention du cancer de la prostate à risque évolutif.

Néanmoins, deux remarques s'imposent, la prévalence des lésions microscopiques à l'âge où ont été sélectionnés les patients pour ces deux études et la durée de l'histoire naturelle du cancer de la prostate, suggèrent que l'effet observé a été prépondérant sur des lésions microscopiques déjà existantes, et que les ISAR ont eu un effet « filtre » en ne faisant régresser ou en évitant la progression uniquement des lésions de bas grade sans potentiel évolutif, et ont été sans effet sur les lésions évoluant vers les cancers potentiellement mortels de haut grade.

En considérant ces éléments, trois situations pourraient moduler cette position ou au moins être l'objet de protocoles de recherche :

– un bénéfice additionnel, différent de l'objectif de prévention du cancer de la prostate (comme c'est le cas dans la prescription pour hypertrophie de la prostate) ;

- un bénéfice accru en termes de réduction du risque de cancer de la prostate chez des personnes particulières. Certains variants génétiques induisant des sur-risques pourraient être associés à une efficacité plus grande des I5AR (au-delà de 25 % de réduction moyenne). Le rapport risque-bénéfice serait ainsi plus favorable selon le terrain héréditairement déterminé ;
- une pharmacoprévention qui associerait aux I5AR une autre molécule agissant en contrôlant le sur-risque de cancers agressifs.

### **Selective estrogen receptor modulators**

Une étude phase II (randomisée, double insu), utilisant le torémifène, a été réalisée chez des personnes jugées à haut risque (antécédents personnels de lésion *in situ*), le torémifène à la dose de 20 mg a réduit de manière importante, et ce au bout d'un an seulement, la fréquence des lésions invasives lors du suivi (24,4 % *versus* 31,2 %) [14]. Néanmoins, le risque résiduel (24,4 %) dans cette population tel qu'observé sous le produit actif doit faire considérer que cette intervention, même si elle est efficace, ne l'est pas assez. D'autres *selective estrogen receptor modulators* (SERM) ont également été envisagés [15].

### **Statines**

Il existe des arguments expérimentaux pouvant expliquer un bénéfice de ces molécules [16-18].

Les statines sont l'objet de très nombreuses publications concernant leur impact possible sur la réduction des cancers. Dans une revue générale, méta-analyse publiée en 2008 [19], le risque de cancer de la prostate n'était pas significativement modifié par la prise de statines (RR = 0,96 ; IC 95 % = 0,33-1,77) avec néanmoins une hétérogénéité inter-étude significative. L'analyse de la Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, portant sur 133 255 personnes dont 60 059 hommes (1997-2007), n'a pas mis en évidence d'impact significatif sur le risque de cancer de la prostate [20]. Au côté du débat sur la réduction d'incidence, il existe d'autres analyses portant sur une efficacité possible sur les formes agressives ou avancées du cancer de la prostate [21-23].

En conclusion, on peut considérer que l'hypothèse d'un impact des statines sur le risque de cancer de la prostate est sans doute faible à inexistant si l'on considère les statines et les hommes comme des catégories homogènes. Il est possible que la distinction entre statines hydrophile et lipophile [24] permette une analyse plus discriminante et très vraisemblable qu'il existe un bénéfice (et sans doute des risques) différent selon les individus. Par ailleurs, une interaction entre le traitement par statines et le niveau de cholestérol obtenu est également envisageable [25].

### **Metformine**

Un intérêt récent s'est porté sur l'impact de la metformine sur les risques de cancer chez les personnes diabétiques. Cependant, l'impact sur le risque de cancer de la prostate est-il non significatif [26].

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

De manière similaire aux statines, les AINS sont régulièrement cités comme des molécules pouvant réduire l'incidence des cancers. En ce qui concerne le cancer de la prostate, l'utilisation régulière de l'aspirine entraînerait une réduction d'incidence non significative [27], mais cette « non-significativité » est discutée [28]. L'hypothèse d'un impact possible est renforcée par les résultats d'études portant sur d'autres AINS [29]. Il est probable néanmoins que le bénéfice s'il existe soit faible [30]. L'utilisation des AINS est également envisagée dans la lutte contre la progression des cancers de la prostate une fois diagnostiqués [31, 32].

### **Le difluorométhylornithine (DFMO)**

Le difluorométhylornithine (DFMO) (associé au sunlidac) a démontré une efficacité dans la prévention des tumeurs coliques [33]. Concernant l'impact sur le risque de cancer de la prostate, les données sont plus préliminaires [34].

### **Les antiépileptiques**

Certaines classes thérapeutiques comme les inhibiteurs des histones désacétylases pourraient avoir un impact sur la fréquence des cancers de la prostate [35]. Il existe une plausibilité biologique pour une action de ces molécules [36].

### **Combinaisons de molécules**

L'association d'AINS et de statines avait été présentée comme pouvant être utile pour lutter contre les cancers [37]. Un abstract récent (Asco 2012, Genitourinary Cancers Symposium) confirme cette hypothèse d'une réduction significative de la fréquence des cancers de la prostate en cas d'association (et non en cas de prise isolée de statines ou d'aspirine), néanmoins, il pourrait exister une augmentation de la fréquence des formes agressives [38].

### **État de la recherche clinique**

Malgré de nombreuses publications si l'on ne tient pas compte d'un essai lituanien (NCT00780754) utilisant le dutastéride, aucun essai spécifique visant à réduire la fréquence du cancer de la prostate ne s'inscrit dans le cadre de la pharmacoprévention mais utilise plutôt des interventions de type nutri-prévention avec des

cibles variées allant de la population générale, aux populations à risque aggravé, aux cas des néoplasies intraépithéliales, voire aux formes débutantes supposées non agressives (NCT01325311).

## État de la recherche expérimentale

De nombreuses recherches dans ce domaine sont le lieu de convergence à la fois d'une approche naturaliste pragmatique (basé sur des nutriments) et bio-explicative (avec un intérêt particulier sur l'angiogenèse [39]).

## Synthèse

Si les résultats sont cohérents pour les I5AR, la balance entre une augmentation minime des formes graves et une réduction pertinente d'incidence est délicate au niveau individuel et a été arbitrée aux États-Unis en défaveur de leur utilisation. On observe des résultats non cohérents pour les statines et les AINS. Il est très vraisemblable que la personnalisation dans le choix des molécules, voire leur combinaison, sont les pistes pouvant déboucher sur un impact pertinent. Les interactions pharmaco-nutri-prévention sont sans doute insuffisamment explorées [40].

Par ailleurs, on peut distinguer sans doute trois types différents de molécules : les molécules ayant comme ambition (« objectif principal ») la prévention du cancer de la prostate, il s'agit essentiellement des I5AR et peut être aussi des SERM. Les molécules ayant un objectif de prévention non limité au cancer de la prostate : AINS, voire DFMO. Les molécules ayant une ambition différente comme celle du contrôle métabolique et dont le bénéfice en termes de réduction de risque de cancer de la prostate ne serait qu'un objectif secondaire : statines, voire metformine ou les inhibiteurs des histones désacétylases.

## Nutriments et aliments

L'autre approche de prévention primaire est celle de la nutrition au sens large (régimes, aliments, nutriments et vitamines). Il s'agit d'une action qui est portée par une représentation de la nourriture comme élément causal fort des cancers [41]. Les proverbes autour de cette importance sont nombreux : « Le chou est le médecin du pauvre » ; « L'on creuse sa tombe avec ses dents ». Dans une société où le cancer est à la fois un problème de santé publique et une crainte majeur des Français, où les risques envahissent les consciences en même temps que l'air, l'eau et les aliments, et où le principe de précaution est devenu constitutionnel, on peut considérer que tous les ingrédients sont réunis pour pointer l'alimentation du doigt (ce doigt qui servait autrefois à goûter les sauces et à ne pas gaspiller la mousse au chocolat).

Cette outil balance en permanence entre une approche holistique basée sur le régime et une approche

analytique à recherche du principe actif (le model vitaminique où l'on est passé du jus de citron à la vitamine C et de l'huile de foie de morue à la vitamine D). Ainsi, seront présentés à la fois l'aliment et son supposé principe actif.

## Biology of the good life et le programme national nutrition santé (PNNS)

L'activité physique et l'alimentation ont été associées à un effet protecteur vis-à-vis de plusieurs cancers, toutefois, les effets protecteurs vis-à-vis du cancer de la prostate sont moins clairs que pour d'autres cancers comme ceux du sein ou côlon [42]. Cependant, une méta-analyse portant sur six études de cohorte montre une augmentation significative de 15 % de risque de cancer mortel de la prostate pour chaque augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> du IMC [43]. Le syndrome métabolique, sa composante pondérale (IMC élevé) et la résistance à l'insuline ont un effet direct sur la voie des *insulin growth factors* (IGFs/IGFBPs), qui sont des modulateurs impliqués dans la biologie des cancers hormonodépendants, comme le cancer de la prostate. Les hommes qui adoptent un régime alimentaire pauvre en graisses et pratiquent de l'exercice quotidien réduisent leur taux d'insuline sérique et d'IGF-1, tout en augmentant leurs niveaux d'IGFBP-1.

Une consommation accrue de végétaux et légumes, ainsi qu'une consommation modérée de vin rouge, *French paradox*, outre son impact sur la réduction des risques vasculaires cardiovasculaires, réduirait le risque de cancer. Les flavonoïdes (polyphénols) comme le resvératrol (phytoalexine concentrée dans la peau des raisins rouges) sont avancés comme les médiateurs de ces effets préventifs. Le resvératrol a des effets pléiotropiques, il inhibe le facteur nucléaire-kappa B (NF-κB), qui est un facteur d'oxydoréduction sensible de transcription nucléaire avec un rôle clé dans les réponses immunitaires et inflammatoires. Le resvératrol est également reconnu pour être un phyto-œstrogène capable de se lier à des récepteurs des œstrogènes se comportant comme un SERM. Le resvératrol activerait le gène *Sirt1* de la longévité, gène modulé par la restriction calorique. Enfin, le resvératrol serait un inhibiteur de la sphingosine kinase-1 (SphK1) enzyme clé du métabolisme des sphingolipides [44] impliqué dans la progression tumorale prostatique. Ainsi, expérimentalement, le resvératrol impacte différentes étapes de la cancérogenèse prostatique, l'initiation tumorale, la promotion et la progression. Il a également été montré qu'il réduisait l'angiogenèse et la progression métastatique. Outre les végétaux, la consommation de l'huile d'olive ou du poisson (régime méditerranéen) a été rattachée à un effet protecteur sur le risque de cancer du sein, du côlon et de la prostate. L'effet biologique avancé implique le ratio acides gras oméga 3/oméga 6 et leur effet modulateur de

l'inflammation *via* la voie COX2. En effet, l'expression de COX2 et sa variabilité génétique ont été associées à la progression tumorale et rejoignent ainsi les stratégies développées avec les AINS. Dans la méta-analyse 11/26, l'étude montre un effet protecteur de la consommation de poissons sur l'incidence du cancer de la prostate.

## Les caroténoïdes terrestres et marins

### Tomates ou lycopène

Concernant la tomate, il existe des arguments de type éco-étude [45] mais l'interprétation des régimes géographiquement partiellement déterminés c'est qu'ils sont fortement corrélés à d'autres variables dont l'ensoleillement [46]. Il existe également des arguments épidémiologiques [47] et expérimentaux [48] rendant possible son efficacité. Néanmoins, les études prospectives sont décevantes [49].

Le lycopène est un élément de la famille des caroténoïdes aux propriétés antioxydantes. Il s'agit d'une molécule extrêmement présente dans les tomates (et dans les fraises). Cette molécule a été suffisamment analysée pour avoir bénéficié d'une analyse de la *Cochrane* [50]. Cette analyse a conclu qu'il n'y avait pas assez d'information de rang A pour prendre position laissant ainsi la question ouverte (et ce malgré une étude positive portant sur des hommes ayant une néoplasie intraépithéliale [51], mais de qualité discutable).

L'université de l'Ohio (état très agricole) a mis au point une boisson à base de tomate et de soja dont l'ambition est de réduire le risque de cancer de la prostate. Cette information de l'université ayant postée sur YouTube en 2010<sup>3</sup>.

### Algues brunes ou fucoxanthine

Une autre source de caroténoïdes vient des algues brunes marines, le composé le plus étudié, la fucoxanthine, a montré expérimentalement un effet antitumoral, y compris, sur des carcinomes prostatiques. Les effets protecteurs antioxydants et anti-inflammatoires de ces composés ont également attiré l'attention pour des stratégies préventives pour d'autres pathologies liées au syndrome métabolique comme l'obésité ou les maladies cardiovasculaires [52, 53].

### Crucifère ou isothiocyanates

Les crucifères (brocoli et chou, principalement) outre leur action sur la prévention du cancer du côlon, de l'estomac ou du poumon pourraient avoir un effet également sur le cancer de la prostate [54]. Si les études épidémiologiques rétrospectives sont encourageantes [55], en revanche, là encore les études

prospectives, dont une portant sur la consommation alimentaire [56], sont décevantes. Le principe « actif » supposé serait le phénéthyl-isothiocyanate (PEITC) [57], confirmé récemment dans un modèle expérimental publié dans le *Journal of National Cancer Institute* [58]. Un autre principe actif potentiel, le sulforaphane, aurait des propriétés expérimentales intéressantes [59] justifiant la poursuite des recherches dans ce domaine (Glucoraphanine et Brocoli Beneforte®).

### Grenades ou anthocyanine et/ou tannins

Les extraits de grenade auraient une action pro-apoptique dans des modèles expérimentaux cellulaires [60]. Cet effet protecteur pourrait s'étendre à d'autres cancers, poumon, peau [61] ou sein [62]. Parmi les principes actifs, sont souvent présentés les anthocyanines et les tannins [63, 64].

### Thé vert ou catéchines

Les extraits de thé vert entraînent sur des modèles expérimentaux des modifications morphologiques significatives [65], un mécanisme discuté de l'efficacité serait une action anti-inflammatoire [66]. Dans des études observationnelles en population, la consommation de thé vert (contrairement au thé noir) entraîne des diminutions de risque de cancer de la prostate en limite de significativité statistique selon les méthodologies utilisées [67]. Comme le resvératrol, l'épigallocatechine gallate, polyphénol du thé vert, est un inhibiteur de la SphK1. L'efficacité du thé vert pourrait également être envisagée au niveau des cancers digestifs et peut-être du cancer du sein [68].

Concernant les principes actifs, les polyphénols (flavonoïdes dont les catéchines) [69] ont été envisagés. La publication de 2006 portant sur l'absence d'effets secondaires dans un essai sur l'homme [70] n'a semblé-t-il pas donner lieu à des publications ultérieures sur l'efficacité.

### Soja ou isoflavones (génistein)

Il s'agit d'une hypothèse ancienne et bien argumentée. Néanmoins, il est difficile de faire la part entre le régime global [71], l'aliment ou le principe actif [72]. La spécificité du soja par rapport aux légumes en général est également discutée [73], de même que le contexte ethnique avec des polymorphismes [74] plus ou moins fréquents.

Des arguments expérimentaux et des études cas-témoins [75] pointent les isoflavones comme sources du bénéfice potentiel avec comme signalé précédemment une interaction gène-alimentation possible [74]. La génistein fait l'objet de recherches spécifiques [76]. Le soja et ses principes actifs auraient vraisemblablement également un impact bénéfique sur d'autres cancers dont le cancer du sein avec néanmoins des arguments discordants selon le cadre ethno-géographique

<sup>3</sup> <http://www.youtube.com/watch?v=ZyElzl-YIvk>

[77] renforçant ainsi l'hypothèse au niveau du cancer de la prostate d'une interaction gène-alimentation. L'alimentation dite « orientale » à base de soja aurait également un impact potentiel sur les risques cardiovasculaires [78]. À noter que l'âge où l'alimentation est riche en soja joue sans doute un rôle significatif dans la protection induite pour le cancer du sein [79]. Pour le cancer de la prostate, l'existence d'une protection différée avec un temps de latence long a été observée pour une alimentation lactée importante [80], mais non observée pour la restriction calorique [81] ni décrite pour le soja.

### Aromates et épices : romarin (ou carnosol) et curcuma (diféruoylméthane)

Le carnosol est un aromate intéressant car son mode d'action semble être l'inhibition de l'angiogenèse [82] au côté d'une action anti-inflammatoire [83]. Des travaux expérimentaux sur la prostate ont été réalisés [84], mais également sur d'autres tumeurs [85].

La curcumine (ingrédient de curry) est une molécule polyphénolique extraite du rhizome de la plante *curcuma longa*, elle est utilisée depuis des siècles en médecine traditionnelle chinoise et hindoue comme un agent anti-inflammatoire. Les études rapportées montrent que la curcumine possède également des propriétés antioxydantes, antiprolifératives et anti-angiogéniques qui en font une molécule pléiotrope qui module de nombreuses voies de signalisation cellulaires impliquées dans la carcinogenèse prostatique [86].

### Champignons médicinaux

Certains composés polysaccharopeptidiques, extraits de champignons telles que *Coriolus versicolor mycelium* (Yunzhi), ont montré expérimentalement un effet antitumoral direct ou par stimulation de l'immunité limitant de la progression de différents cancers dont celui de la prostate [87].

### Préparation complexe

Certains produits en vente (en particulier sur Internet) comportent un mélange de principes dits actifs. À titre d'exemple, ProstaCaid® contiendrait 33 composants (minéraux, extraits de champignons, nutriments, etc.). Ce produit a fait l'objet de publications scientifiques préliminaires et peu nombreuses [88].

## Micronutriments : vitamines et oligoéléments

### Vitamine D et calcium

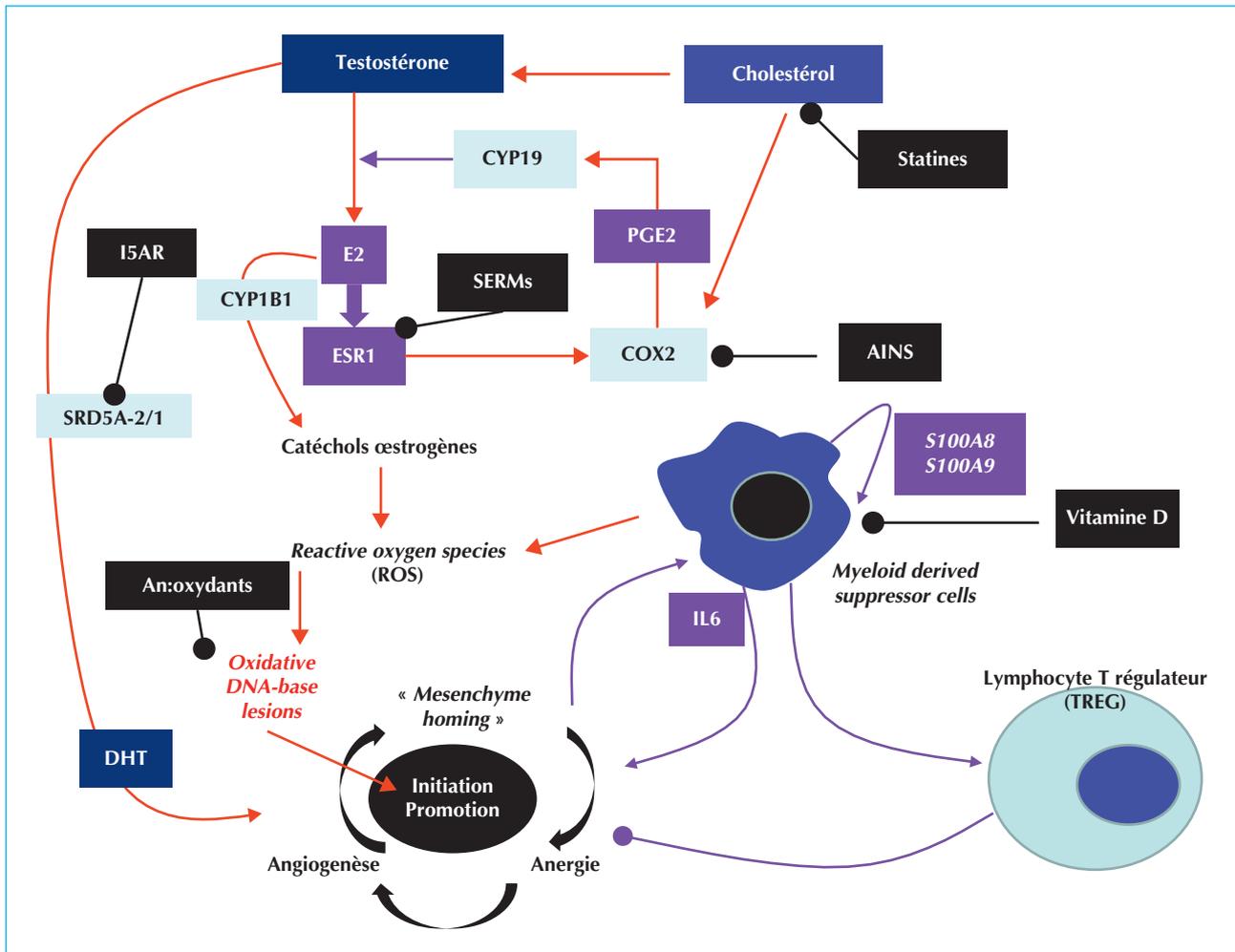
Il s'agit là d'un sujet majeur et très étudié [89].

La mise en évidence d'une relation inverse entre le degré d'ensoleillement et le risque de cancer de la prostate [46] est un argument indirect sur l'impact du métabolisme du calcium et de la vitamine D. Néanmoins, comme tout paramètre faisant l'objet d'une régulation biologique à visée homéostatique, le sens des associations et l'enchaînement causal sont difficiles à identifier. Malgré des données expérimentales favorables [90], un taux élevé de vitamine D n'a pas confirmé son rôle protecteur [91-93] et récemment même a été associé à une augmentation de risque de cancer de la prostate [94]. Une partie de l'hétérogénéité des résultats tient peut-être également à la distinction entre 25-OH-vitamine D et 1,25-di-OH-vitamine D, au rôle du récepteur de la vitamine D [95] et à une interaction gène-taux sanguin [96].

### Vitamine E et sélénium

Dans l'étude SELECT (randomisée en double insu contre-placebo, ayant inclus 35 533 hommes distribués aléatoirement dans quatre groupes [sélénium, vitamine E, sélénium + vitamine E et placebo]) [97], ni le sélénium, ni la vitamine E, ni l'association des deux, aux doses et présentations utilisées dans l'étude, n'ont montré d'efficacité pour diminuer l'incidence du cancer de la prostate dans la population étudiée d'hommes relativement jeunes et en bonne santé. Dans une mise à jour récente des données de cet essai, la vitamine E augmente même le risque de cancer de la prostate [98]. En ce qui concerne le sélénium, la revue générale de la *Cochrane* (tous cancers analysés) concluait à l'absence d'argument pour préconiser une supplémentation [99]. Au total, dans ce domaine de plus en plus exploré, les hypothèses paraissant aujourd'hui les plus vraisemblables concernant une possibilité de protection portent sur les tomates (le lycopène) et le soja (isoflavones). On note toutefois une opposition entre les résultats d'études rétrospectives encourageantes (malgré des OR parfois faibles) et les études prospectives décevantes [100]. Néanmoins, sous l'influence du modèle vitaminique, la recherche d'une plausibilité biologique de certains produits jugés les plus actifs incite à poursuivre les recherches dans ce champ. Paradoxalement, si les produits actifs semblent acquérir une légitimité expérimentale, l'efficacité du régime ou de l'aliment semble plus importante y compris de manière expérimentale [101].

La question centrale est celle de la vitesse et de la légitimité du passage des études expérimentales ou théoriques (*figure 1*) vers des essais cliniques et des hypothèses à tester en priorité. L'analyse des protocoles répertoriés dans la base du NCI (PDQ) met en évidence que la nutri-prévention est beaucoup plus représentée – un essai basé sur le cholécalférol et génistein (NCT01325311), un essai basé sur le lycopène (NCT00322114), un essai basé sur la



**Figure 1.** Carcinogénèse prostatique et prévention de la « prostatite métabolique » associée au vieillissement. L'augmentation du rapport œstrogènes-testostérone avec l'âge est accentuée localement par les lésions inflammatoires qui elles-mêmes induisent une augmentation de l'aromatase de la testostérone en œstradiol. Le métabolisme des œstrogènes (catéchols œstrogènes) et les radicaux libres libérés (ROS) par le processus inflammatoire induisent des lésions de l'ADN. L'inflammation locale et la sécrétion des protéines S100A8/A9 entraînent une anergie locale. La production de prostaglandines et de cytokines concourent à la promotion tumorale en favorisant la prolifération cellulaire et l'angiogénèse. DHT : dihydrotestostérone ; SRD5A-2/1 : 5- $\alpha$ -réductases de type 1 et 2 ; I5AR : inhibiteurs des 5- $\alpha$ -réductases ; ESR1 : récepteur alpha des œstrogènes ; CYP19 : aromatasase ; E2 : œstradiol ; CYP1B1 : cytochrome P450 1B1 ; SERMs : *selective estrogen receptor modulators* ; PGE2 : prostaglandine E2 ; COX2 : *prostaglandin-endoperoxide synthase 2* ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibiteurs de COX2 ; S100A8 et S100A9 : *S100 calcium binding proteins A8 et A9* ; IL6 : interleukine 6.

sélénio-méthionine (NCT01497431), un essai basé sur les polyphénol E (NCT00596011) et un essai sur le sélénium (NCT00978718) – que la pharmacoprévention – un essai basé sur le dutastéride (NCT00780754).

## Conclusion

Il est très important de souligner qu'au côté des controverses sur l'efficacité réelle [102] et du ratio risques/bénéfice [103, 104]), une question centrale est celle de l'adhésion des personnes à cette stratégie [105-107]. Plusieurs publications témoignent en effet du faible nombre de personnes bénéficiant de ce

type d'approche de pharmacoprévention, et cela aussi bien dans le cas du cancer du sein et du tamoxifène [108] que de l'utilisation des I5AR dans le cancer de la prostate [109], et ce bien avant la prise de position de la FDA. La définition d'une stratégie, aussi efficace soit elle, ne peut se passer de l'adhésion des personnes cibles qui est peut-être le maillon faible de la pharmacoprévention et se doit sans doute d'être mieux connue. ▼

**Remerciements.** Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un travail « Mitigation du risque de cancer de la prostate dans les populations à risque ». Programme d'actions intégrées de recherche (PAIR) – cancer de la prostate. Convention : 2010-177.

**Conflits d'intérêts :** F. Eisinger est consultant pour Roche SA (études sur le dépistage des cancers en France : programme EDIFICE). A. Azzouzi supervise l'enseignement pour Steba Pharma. O. Cussenot est consultant pour Abbott Products.

## Références

- Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *J Clin Oncol* 2009;27:3916-22.
- Penson DF, Litwin MS. Quality of life after treatment for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2003;4:185-95.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, de Koning HJ. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1833-8.
- Kapetanovic IM. Rapid access to preventive intervention development program in the Division of Cancer Prevention of the U.S. National Cancer Institute: an overview. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:698-700.
- Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD007091.
- Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, 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;27:1502-16.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
- Droz JP. Chemoprevention of cancer of the prostate. *Bull Cancer* 1995;82 (Suppl. 3):178s-80s.
- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1192-202.
- Redman MW, Tangen CM, Goodman PJ, Lucia MS, Coltman Jr. CA, Thompson IM. Finasteride does not increase the risk of high-grade prostate cancer: a bias-adjusted modeling approach. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:174-81.
- Pinsky P, Parnes H, Ford L. Estimating rates of true high-grade disease in the prostate cancer prevention trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:182-6.
- 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;365:97-9.
- Price D, Stein B, Sieber P, et al. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIB clinical trial. *J Urol* 2006;176:965-70 (discussion 70-1).
- Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:1064-73.
- Marcelli M, Cunningham GR, Haidacher SJ, et al. Caspase-7 is activated during lovastatin-induced apoptosis of the prostate cancer cell line LNCaP. *Cancer Res* 1998;58:76-83.
- Zhuang L, Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Cholesterol targeting alters lipid raft composition and cell survival in prostate cancer cells and xenografts. *J Clin Invest* 2005;115:959-68.
- Demierre MF, Higgins PD, Gruber SB, Hawk E, Lippman SM. Statins and cancer prevention. *Nat Rev Cancer* 2005;5:930-42.
- Kuoppala J, Lamminpää A, Pukkala E. Statins and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44:2122-32.
- Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011;71:1763-71.
- Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, et al. Statin drugs and risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1819-25.
- Murtola TJ, Tammela TL, Lahtela J, Auvinen A. Cholesterol-lowering drugs and prostate cancer risk: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2226-32.
- Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM. Statins and prostate cancer diagnosis and grade in a veterans population. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:885-92.
- Murtola TJ, Visakorpi T, Lahtela J, Syvala H, Tammela T. Statins and prostate cancer prevention: where we are now, and future directions. *Nat Clin Pract* 2008;5:376-87.
- Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
- Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1451-61.
- Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;377:31-41.
- Salinas CA, Kwon EM, Fitzgerald LM, et al. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2010;172:578-90.
- Jacobs EJ, Newton CC, Stevens VL, Gapstur SM. A large cohort study of long-term acetaminophen use and prostate cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1322-8.
- Mahmud SM, Franco EL, Turner D, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer risk: a population-based nested case-control study. *PLoS ONE* 2011;6:e16412.
- Zheng X, Cui XX, Gao Z, et al. Atorvastatin and celecoxib in combination inhibits the progression of androgen-dependent LNCaP xenograft prostate tumors to androgen independence. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:114-24.
- Abedinpour P, Baron VT, Welsh J, Borgstrom P. Regression of prostate tumors upon combination of hormone ablation therapy and celecoxib *in vivo*. *Prostate* 2011;71:813-23.
- Meyskens Jr. FL, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:32-8.
- Simoneau AR, Gerner EW, Nagle R, et al. The effect of difluoromethylornithine on decreasing prostate size and polyamines in men: results of a year-long phase IIB randomized placebo-controlled chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:292-9.
- Stettner M, Kramer G, Strauss A, et al. Long-term antiepileptic treatment with histone deacetylase inhibitors may reduce the risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:55-64.
- Peixoto P, Lansiaux A. Histone-deacetylases inhibitors: from TSA to SAHA. *Bull Cancer* 2006;93:27-36.
- Xiao H, Yang CS. Combination regimen with statins and NSAIDs: a promising strategy for cancer chemoprevention. *Int J Cancer* 2008;123:983-90.
- Suarez C, Morales R, Placer J, et al. Effect of chronic treatment of combined statins and aspirin on the risk of prostate cancer detection. *J Clin Oncol* 2012;30 (Suppl. 5):abstract 185.
- Gong Y, Li Y, Lu Y, et al. Bioactive tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* inhibit the growth of prostate cancer cells *in vitro* and in mice. *Int J Cancer* 2011;129:1042-52.
- 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;115:3661-9.
- Sullivan HW, Burke Beckjord E, Finney Rutten LJ, Hesse BW. Nutrition-related cancer prevention cognitions and behavioral intentions: testing the risk perception attitude framework. *Health Educ Behav* 2008;35:866-79.
- Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150-63.

43. Wilson KM, Giovannucci EL, Mucci LA. Lifestyle and dietary factors in the prevention of lethal prostate cancer. *Asian J Androl* 2012; 14: 365-74.
44. Hengst JA, Yun JK. Sphingosine kinase: a key to solving the 'French Paradox'? *Br J Pharmacol* 2012; 166: 1603-4.
45. Tseng M, Breslow RA, DeVellis RF, Ziegler RG. Dietary patterns and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Survey epidemiological follow-up study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 71-7.
46. Loke TW, Sevfı D, Khadra M. Prostate cancer incidence in Australia correlates inversely with solar radiation. *BJU Int* 2011; 108 (Suppl. 2): 66-70.
47. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 340-5.
48. Pannellini T, Iezzi M, Liberatore M, et al. A dietary tomato supplement prevents prostate cancer in TRAMP mice. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1284-91.
49. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 92-8.
50. Ilic D, Forbes KM, Hammad C. Lycopene for the prevention of prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 11: CD008007.
51. Mohanty NK, Saxena S, Singh UP, Goyal NK, Arora RP. Lycopene as a chemopreventive agent in the treatment of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Oncol* 2005; 23: 383-5.
52. Yoshiko S, Hoyoku N. Fucoxanthin, a natural carotenoid, induces G1 arrest and GADD45 gene expression in human cancer cells. *In Vivo* 2007; 21: 305-9.
53. Satomi Y. Fucoxanthin induces GADD45A expression and G1 arrest with SAPK/JNK activation in LNCap human prostate cancer cells. *Anticancer Res* 2012; 32: 807-13 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
54. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55: 224-36.
55. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 61-8.
56. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1403-9.
57. Xiao D, Singh SV. Phenethyl isothiocyanate inhibits angiogenesis *in vitro* and *ex vivo*. *Cancer Res* 2007; 67: 2239-46.
58. Powolny AA, Bommarreddy A, Hahm ER, et al. Chemopreventive potential of the cruciferous vegetable constituent phenethyl isothiocyanate in a mouse model of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 571-84.
59. Singh SV, Warin R, Xiao D, et al. Sulforaphane inhibits prostate carcinogenesis and pulmonary metastasis in TRAMP mice in association with increased cytotoxicity of natural killer cells. *Cancer Res* 2009; 69: 2117-25.
60. Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, et al. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res* 2010; 20: 55-62.
61. Adhami VM, Khan N, Mukhtar H. Cancer chemoprevention by pomegranate: laboratory and clinical evidence. *Nutr Cancer* 2009; 61: 811-5.
62. Khan GN, Gorin MA, Rosenthal D, et al. Pomegranate fruit extract impairs invasion and motility in human breast cancer. *Integr Cancer Ther* 2009; 8: 242-53.
63. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 14813-8.
64. Afaq F, Saleem M, Krueger CG, Reed JD, Mukhtar H. Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF-kappaB pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *Int J Cancer* 2005; 113: 423-33.
65. Davalli P, Rizzi F, Caldara GF, et al. Chronic administration of green tea extract to TRAMP mice induces the collapse of Golgi apparatus in prostate secretory cells and results in alterations of protein post-translational processing. *Int J Oncol* 2011; 39: 1521-7.
66. Hsu A, Bray TM, Ho E. Anti-inflammatory activity of soy and tea in prostate cancer prevention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 235: 659-67.
67. Zheng J, Yang B, Huang T, Yu Y, Yang J, Li D. Green tea and black tea consumption and prostate cancer risk: an exploratory meta-analysis of observational studies. *Nutr Cancer* 2011; 63: 663-72.
68. Yuan JM, Sun C, Butler LM. Tea and cancer prevention: epidemiological studies. *Pharmacol Res* 2011; 64: 123-35.
69. Connors SK, Chornokur G, Kumar NB. New insights into the mechanisms of green tea catechins in the chemoprevention of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2012; 64: 4-22.
70. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res* 2006; 66: 1234-40.
71. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, et al. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. *Cancer Sci* 2004; 95: 238-42.
72. Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 665-8.
73. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 795-804.
74. Sonoda T, Suzuki H, Mori M, et al. Polymorphisms in estrogen related genes may modify the protective effect of isoflavones against prostate cancer risk in Japanese men. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19: 131-7.
75. Kurahashi N, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Plasma isoflavones and subsequent risk of prostate cancer in a nested case-control study: the Japan Public Health Center. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5923-9.
76. Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 2008; 269: 226-42.
77. Nagata C. Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk. *J Epidemiol* 2010; 20: 83-9.
78. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, et al. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation* 2008; 118: 1929-37.
79. Korde LA, Wu AH, Fears T, et al. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1050-9.
80. van der Pols JC, Bain C, Gunnell D, Smith GD, Frobisher C, Martin RM. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1722-9.
81. Dirx MJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Lumey LH. Energy restriction in childhood and adolescence and risk of prostate cancer: results from the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 530-7.
82. Lopez-Jimenez A, Garcia-Caballero M, Medina MA, Quesada AR. Anti-angiogenic properties of carnosol and carnosic acid, two major dietary compounds from rosemary. *Eur J Nutr* 2013; 52: 85-95.
83. Johnson JJ. Carnosol: a promising anti-cancer and anti-inflammatory agent. *Cancer Lett* 2011; 305: 1-7.
84. Johnson JJ, Syed DN, Suh Y, et al. Disruption of androgen and estrogen receptor activity in prostate cancer by a novel dietary diterpene carnosol: implications for chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 1112-23.
85. Ngo SN, Williams DB, Head RJ. Rosemary and cancer prevention: preclinical perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2011; 51: 946-54.
86. Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate* 2010; 70: 1127-33 (Randomized controlled trial).
87. Luk SU, Lee TK, Liu J, et al. Chemopreventive effect of PSP through targeting of prostate cancer stem cell-like population. *PLoS ONE* 2011; 6: e19804 (Research Support, Non-U.S. Gov't).
88. Jiang J, Loganathan J, Eliaz I, Terry C, Sandusky GE, Sliva D. ProstaCaid inhibits tumor growth in a xenograft model of human prostate cancer. *Int J Oncol* 2012; 40: 1339-44 (Research Support, Non-U.S. Gov't).

89. Helzlsouer KJ. Overview of the cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *Am J Epidemiol* 2011 ; 172 : 4-9.
90. Flanagan JN, Young MV, Persons KS, *et al.* Vitamin D metabolism in human prostate cells: implications for prostate cancer chemoprevention by vitamin D. *Anticancer Res* 2006 ; 26(4A) : 2567-72.
91. Platz EA, Leitzmann MF, Hollis BW, Willett WC, Giovannucci E. Plasma 1,25-dihydroxy- and 25-hydroxyvitamin D and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004 ; 15 : 255-65.
92. Ahn J, Peters U, Albanes D, *et al.* Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 796-804.
93. Yin L, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis of longitudinal studies: serum vitamin D and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2009 ; 33 : 435-45.
94. Albanes D, Mondul AM, Yu K, *et al.* Serum 25-hydroxy vitamin D and prostate cancer risk in a large nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 : 1850-60.
95. Raimondi S, Johansson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis* 2009 ; 30 : 1170-80.
96. Li H, Stampfer MJ, Hollis JB, *et al.* A prospective study of plasma vitamin D metabolites, vitamin D receptor polymorphisms, and prostate cancer. *PLoS Med* 2007 ; 4 : e103.
97. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, *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.
98. Klein EA, Thompson Jr. IM, Tangen CM, *et al.* Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011 ; 306 : 1549-56.
99. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers MP, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 5 : CD005195.
100. Kim MK, Park JH. Conference on "Multidisciplinary approaches to nutritional problems". Symposium on "Nutrition and health". Cruciferous vegetable intake and the risk of human cancer: epidemiological evidence. *Proc Nutr Soc* 2009 ; 68 : 103-10.
101. Alshatwi AA, Al Obaaid MA, Al Sedairy SA, Al-Assaf AH, Zhang JJ, Lei KY. Tomato powder is more protective than lycopene supplement against lipid peroxidation in rats. *Nutr Res* 2010 ; 30 : 66-73.
102. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, *et al.* Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 193-201.
103. Gillissen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010 ; 102 : 1760-70.
104. Langley R, Price P, Pollock P, Abel PD. Osteoporosis in patients with prostate cancer on long-term androgen deprivation therapy: an increasing but under-recognised problem. *BJU Int* 2010 ; 106 : 726-7 (author reply 7).
105. Llewellyn-Thomas HA, McGreal MJ, Thiel EC, Fine S, Erlichman C. Patients' willingness to enter clinical trials: measuring the association with perceived benefit and preference for decision participation. *Soc Sci Med* 1991 ; 32 : 35-42.
106. Maisonneuve AS, Huiart L, Rabayrol L, *et al.* Acceptability of cancer chemoprevention trials: impact of the design. *Int J Med Sci* 2008 ; 5 : 244-7.
107. Thompson IM, Tangen CM, Parnes HL, Lippman SM, Coltman Jr. CA. Does the level of prostate cancer risk affect cancer prevention with finasteride? *Urology* 2008 ; 71 : 854-7.
108. Waters EA, Cronin KA, Graubard BI, Han PK, Freedman AN. Prevalence of tamoxifen use for breast cancer chemoprevention among U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 443-6.
109. Barton MK. Few physicians prescribe 5-alpha reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *CA Cancer J Clin* 2011 ; 61 : 1-2.