

RYBAK, Jakub, MAGIERA, Barbara and MAGIERA, Karol. Prostate cancer - risk factors and prevention strategies. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;21(1):197-211. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.21.01.018>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46076>  
<https://zenodo.org/record/8401942>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023.

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 31.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 02.10.2023. Published: 03.10.2023.

## Prostate cancer - risk factors and prevention strategies

Jakub Rybak

rybakjak@gmail.com

Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland,

ORCID: 0009-0005-0481-1569

Barbara Magiera

barbaramgra@gmail.com

Prof. K. Gibiński University Clinical Center of the Medical University of Silesia in Katowice,

Medyków 14, 40-752 Katowice

ORCID 0009-0001-9180-9942

Karol Magiera

magierakarol0@gmail.com

Faculty of Medical Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Katowice, Poland,

ORCID: 0009-0004-8621-9755

### Abstract:

**Introduction and purpose:** Prostate cancer is the second most frequent malignancy in men worldwide. The aim of this study is to analyze the key modifiable and non-modifiable risk factors associated with the development of prostate cancer and to discuss existing prevention strategies.

**Materials and methods:** A literature review was conducted using the "PubMed" database with the keywords "prostate cancer", "prostate cancer risk factors", "prostate cancer prevention".

**State of knowledge:** Prostate cancer risk factors can be divided into two groups: modifiable and non-modifiable. Modifiable risk factors include: diet, infections and alcohol use. Non-modifiable risk factors include: age, race, genetic factors, and family history. Chemoprevention plays an important role in the prevention of prostate cancer.

**Summary:** Despite the fact that prostate cancer remains a significant challenge for current medicine, the development of preventive methods in recent years gives hope for reducing mortality associated with the disease. Research is still being conducted to identify prostate cancer risk factors and to improve methods of primary and secondary prevention.

**Keywords:** prostate cancer, prostate cancer risk factors, prostate cancer prevention

## **Streszczenie:**

**Wstęp i cele pracy:** Rak prostaty jest drugim najczęstszym typem nowotworu u mężczyzn. Celem pracy jest analiza kluczowych modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka związanych z rozwojem raka prostaty oraz omówienie istniejących strategii zapobiegania.

**Materialy i metody:** Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie danych "PubMed". Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu słów kluczowych: "rak prostaty", "czynniki ryzyka raka prostaty", "profilaktyka raka prostaty"

**Stan wiedzy:** Czynniki ryzyka raka prostaty mogą być podzielone na dwie grupy: modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do modyfikowalnych czynników ryzyka zaliczamy: dietę, infekcje i spożywanie alkoholu. Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka możemy zaliczyć: wiek, rasę, czynniki genetyczne, wywiad rodzinny. W profilaktyce raka prostaty istotne znaczenie ma chemioprowfilaktyka.

**Podsumowanie:** Pomimo tego, że rak prostaty pozostaje ogromnym wyzwaniem dla obecnej medycyny, rozwój metod profilaktyki w ostatnich, daje nadzieję na zredukowanie śmiertelności związanej z chorobą. Wciąż prowadzone są badania, mające na celu określenie czynników ryzyka wystąpienia raka prostaty oraz udoskonalenia metod profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej.

**Słowa kluczowe:** rak prostaty, czynniki ryzyka raka prostaty, profilaktyka raka prostaty

## **Wstęp i cele pracy**

Rak prostaty jest drugim najczęściej występującym typem nowotworu u mężczyzn [1]. W 2020 roku zdiagnozowano około 1,4 miliona nowych przypadków raka prostaty oraz odnotowano 375 tysięcy zgonów związanych z tą chorobą [1]. W większości przypadków rak prostaty dotyka osoby starsze, 75% zdiagnozowanych pacjentów, to mężczyźni w wieku powyżej 65 lat. Rak prostaty rzadko występuje u mężczyzn poniżej czterdziestego roku życia [2]. Wraz ze wzrostem populacji osób starszych, w związku z wydłużaniem się średniej długości życia, rak prostaty będzie stawał się coraz większym problemem dla społeczeństwa. Pomimo znaczących postępów w diagnostyce i terapii tego schorzenia, wciąż pozostaje wiele obszarów wymagających badań. Czynniki ryzyka związane z występowaniem raka prostaty oraz strategie profilaktyczne stanowią kluczowe elementy w staraniach o skuteczniejszą prewencję, wczesne wykrywanie i leczenie tego nowotworu. Celem niniejszej pracy przeglądowej jest dogłębna analiza czynników ryzyka związanych z występowaniem raka prostaty wraz z podziałem na czynniki ryzyka modyfikowalne i niemodyfikowalne oraz omówienie metod profilaktyki, które mogą przyczynić się do redukcji zachorowalności na ten nowotwór.

## **Stan wiedzy**

### **Modyfikowalne czynniki ryzyka**

**Dieta.** Badania wykazały, że dieta może wpływać na ryzyko wystąpienia raka prostaty [3]. Sugeruje się, że otyłość jest czynnikiem ryzyka raka prostaty. Jedna z metaanaliz wykazała, że na każde 5 kg/m<sup>2</sup> przyrostu BMI ryzyko zachorowania na raka prostaty zwiększa się o 5% [4]. Po uwzględnieniu stadium choroby analiza wykazała, że współczynnik zachorowalności na zaawansowanego raka wynosił 1,12. W badaniu Prostate Cancer Prevention Trial porównano mężczyzn z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup> z mężczyznami z BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. U mężczyzn z BMI poniżej 25 kg/m<sup>2</sup> ryzyko wystąpienia raka o niskim stopniu złośliwości było większe o 18%, ale o 29% mniejsze dla nowotworu o wysokim stopniu złośliwości [5]. Wzrost zapadalności i śmiertelności koreluje ze zwiększonym spożyciem tłuszczów wielonienasyconych [3]. W warunkach stresu oksydacyjnego, związanego z insulinopornością podnosi się poziom krążących czynników zapalnych, w tym leptyny, interleukiny 6 i czynnika martwicy nowotworu, które zwiększają wzrost guza [6,7]. Otyłość prowadzi do oporności na leptynę, co wiąże się z podwyższonym poziomem leptyny u osób otyłych. Leptyna stymuluje proliferację i progresję linii komórkowych raka prostaty [8].

Sugeruje się, że duże spożycie czerwonego mięsa jest czynnikiem ryzyka raka prostaty [9,10]. Potencjalny mechanizm polega na przygotowywaniu mięsa w wysokich temperaturach, co może zwiększać poziom czynników rakotwórczych, takich jak aminy heterocykliczne [11].

**Użytki, styl życia.** Wyniki niedawno przeprowadzonych badań wskazują, że częstość występowania raka prostaty jest niższa wśród palaczy. Niemniej jednak rokowanie u palaczy, u których rozwinęła się choroba, jest znacznie gorsze [12].

Spżycie alkoholu ma związek z ryzykiem raka prostaty. Prospektywne badanie kohortowe wykazało zwiększone ryzyko raka prostaty u mężczyzn, którzy spożywają więcej niż trzy drinki alkoholowe dziennie [13].

W przeprowadzonych w ostatnim czasie badaniach zauważono, że spożycie alkoholu jest bezpośrednio powiązane z ryzykiem raka prostaty wśród osób o niższym spożyciu błonnika pokarmowego i niskim spożyciu kwasu foliowego [14].

Badania wykazały wzrost ryzyka raka prostaty korelujący ze wczesnym rozpoczęciem współżycia i dużą liczbą partnerów seksualnych, chociaż wyniki poszczególnych badań nie są spójne [15].

**Infekcje.** Uważa się, że rak prostaty jest powiązany z przewlekłym stanem zapalnym. W jednym z badań wykazano, że poziom PSA w surowicy wzrósł wkrótce po wystąpieniu infekcji przenoszonych drogą płciową i powrócił do wartości wyjściowych w fazie rekonwalescencji. Sugeruje to, że ostra infekcja powoduje zapalenie nabłonka prostaty [16].

W próbkach histologicznych łagodnych i złośliwych prostat często stwierdza się oznaki stanu zapalnego, w tym nacieki zapalne i proliferacyjny zanik zapalny [17].

Uszkodzenie DNA wynika z wytwarzania reaktywnych form tlenu i azotu uwalnianych z aktywowanych fagocytów i innych komórek zapalnych, stymulowanych reakcją wrodzonego układu odpornościowego na początkową infekcję. Różne czynniki środowiskowe, w tym infekcje, mogą powodować przewlekle zapalenie prostaty prowadzące do mutacji i raka. Histologicznym objawem tych procesów jest proliferacyjny zanik zapalny i śródnabłonkowa neoplazja prostaty [18].

## **Niemodyfikowalne czynniki ryzyka**

**Wiek.** Starzenie wiąże się z ryzykiem wystąpienia praktycznie wszystkich powszechnych nowotworów u ludzi, jednak w przypadku raka prostaty jest prawdopodobnie najsilniejszym czynnikiem ryzyka, ponieważ wykładnicze tempo wzrostu diagnozy i śmiertelności w przypadku raka prostaty znacznie przewyższa większość innych nowotworów [19]. Około 85% przypadków raka prostaty rozpoznaje się po 65. roku życia. Mężczyźni w wieku poniżej 50 lat stanowią mniej niż 0,1% pacjentów z rakiem prostaty [20]. Badania sekcyjne wykazały mikroskopijne zmiany raka prostaty u 30% mężczyzn w czwartej dekadzie życia, 50% mężczyzn w szóstej dekadzie życia i ponad 75% mężczyzn w wieku powyżej 85 lat [21]. Badanie wykazało, że pojedynczy pomiar PSA w średnim wieku (44–50 lat) może przewidywać ryzyko wystąpienia raka prostaty aż do 25 lat później [22]. W porównaniu z mężczyznami, u których poziom PSA wynosił do 0,5 ng/ml, u mężczyzn z poziomem PSA 0,5–1,0 ng/ml ryzyko raka prostaty było 2,5-krotnie wyższe, a u mężczyzn z poziomem PSA 2,0–3,0 ng/ml obserwowano ponad 19-krotny wzrost ryzyka [11,22].

**Narodowość.** Częstość występowania raka prostaty jest bardzo zróżnicowana w zależności od grupy etnicznej i kraju. Najniższy wskaźnik zachorowań na raka prostaty występuje w Azji, szczególnie w Japonii, Chinach i Indiach. Roczna zapadalność w tych krajach wynosi 1,9 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców. Porównując, w USA zapadalność wynosi 161 nowych przypadków na 100 000 mieszkańców [23]. Badania wykazały, że u osób pochodzenia japońskiego, które przeprowadzają się do USA, zwiększa się ryzyko zachorowania na raka prostaty [20].

**Rasa.** Pochodzenie etniczne może zwiększać ryzyko wystąpienia raka prostaty. W Wielkiej Brytanii ryzyko zachorowania na raka prostaty u czarnoskórych mężczyzn z Afryki i Karaibów jest dwukrotnie wyższe w porównaniu do białych mężczyzn, podczas gdy u mężczyzn pochodzenia azjatyckiego ryzyko zachorowania na raka prostaty jest o połowę mniejsze w stosunku do białych mężczyzn [24].

**Wywiad rodzinny.** Istnieją mocne dowody, że występowanie raka prostaty w rodzinie zwiększa ryzyko wystąpienia choroby. Mężczyźni, u których ojca lub brata zdiagnozowano raka prostaty, są obarczeni od 2 do 3 razy większym ryzykiem zdiagnozowania raka prostaty w porównaniu do mężczyzn bez dodatniego wywiadu rodzinnego. Ryzyko to jest prawie dziewięciokrotnie wyższe w przypadku mężczyzn, których choroba wystąpiła zarówno u ojca jak i u brata [25].

Badania rodzin i bliźniąt były szczególnie ważne pod kątem zrozumienia wpływu genetycznego na ryzyko raka prostaty. W badaniu NorTwinCan wykorzystano rozwój raka u bliźniąt, a także dziedziczność i odsetek wariacji ryzyka raka spowodowanych między osobniczymi różnicami genetycznymi do oszacowania rodzinnego ryzyka zachorowania na nowotwór [26]. W badaniu wzięło udział 23 980 osób, u których zdiagnozowano 27 156 nowotworów, przy czym rak prostaty charakteryzował się najwyższą szacowaną skumulowaną zapadalnością (10,5%) i szacunkową dziedzicznością na poziomie prawie 57%. Odsetek ten był znacznie wyższy niż w przypadku innych powszechnych nowotworów, w tym raka piersi, okrężnicy i nerek [27].

Względne ryzyko rozwoju raka prostaty wzrasta wraz ze wzrostem liczby chorych członków rodziny i bliskością stopnia pokrewieństwa krewnych dotkniętych chorobą [28].

**Czynniki genetyczne.** Pierwszym locus genu zidentyfikowanym w wyniku skanowania całego genomu pacjentów z rodzinnym rakiem prostaty był RNASEL, który koduje rybonukleazę zależną od 2-5A.

Od tego czasu zidentyfikowano kilka innych genów, w tym ELAC2, MSR1, OGG1, CHEK2, BRCA2, PON1 i GDF15, chociaż mutacje w wielu z tych loci stwierdza się z małą częstotliwością w populacji ryzyka [18].

Zbadano także pięć polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) – trzy w 8q24 i po jednym w 17q12 i 17q24.3 – pod kątem ich indywidualnego i łącznego ryzyka raka prostaty w szwedzkiej populacji. Indywidualnie każdy z pięciu SNP był słabo powiązany z rakiem prostaty, jednakże miały one bardzo silny, skumulowany związek z rakiem prostaty, niezależny od pozytywnego wywiadu rodzinnego. U mężczyzn, u których występowało co najmniej pięć z sześciu czynników związanych z rakiem prostaty (pięć SNP i dodatni wywiad

rodzinny), iloraz szans na raka prostaty wynosił 9,46 w porównaniu z osobami, u których nie występował żaden z tych czynników [29].

Odkryty wariant genetyczny 8q24 jest powiązany z populacyjnym ryzykiem raka prostaty u Afroamerykanów i może wyjaśniać częstsze występowanie choroby w tej populacji [30].

**Androgeny.** W wielu badaniach prospektywnych oceniano rolę androgenów w surowicy w raku prostaty, jednakże tylko jedno z tych badań wykazało, że wysoki poziom testosteronu w surowicy zwiększa ryzyko zachorowania na raka prostaty [31]. W badaniu Physicians' Health Study zaobserwowano zwiększone ryzyko raka prostaty wraz ze zwiększonym stężeniem testosteronu w osoczu i jednocześnie obniżonym poziomem globuliny wiążącej hormony płciowe [32]. Badanie to zostało jednak zakończone zanim zaczęto rutynowo stosować badania przesiewowe na PSA, a wyniki mogą nie mieć zastosowania do dzisiejszych populacji. W metaanalizie ośmiu prospektywnych badań epidemiologicznych nie stwierdzono różnicy w poziomie krążących hormonów między mężczyznami, u których rozwinął się rak prostaty, a mężczyznami, u których nie wystąpiła choroba [33]. Co więcej, metaanaliza wspólnych danych z całego świata potwierdziła brak związku między ryzykiem raka prostaty a stężeniem hormonów płciowych w surowicy [34].

## **Profilaktyka pierwotna**

Badania kliniczne związane z profilaktyką pierwotną raka prostaty skupiają się głównie na zastosowaniu chemioprolaktyki, czyli stosowaniu substancji syntetycznych lub naturalnych w celu zapobiegania lub opóźniania rozwoju raka.

**Selen i witamina E.** Badanie SELECT było randomizowanym badaniem z grupą kontrolną otrzymującą placebo, przeprowadzonym na próbie 35500 mężczyzn, aby zbadać wpływ selenu oraz witaminy E na rozwój raka prostaty. Wcześniejsze badania wykazały, że selen, będący niezbędnym pierwiastkiem śladowym o właściwościach przeciwutleniających, ma potencjalnie hamujący wpływ na wzrost komórek raka prostaty poprzez oddziaływanie na receptory androgenowe [35, 36]. Dotychczasowe badania wskazywały także, że suplementacja witaminy E może zmniejszać ryzyko wystąpienia raka prostaty [37,38]. Dane te zapewniły koncepcyjną bazę badania SELECT. W projekcie SELECT badanych podzielono na cztery grupy: placebo, suplementowanych 200 µg samego selenu, suplementowanych 400 j.m. samej witaminy E oraz suplementowanych selenem i witaminą E. Czas trwania badania przewidziany był na 11 lat, zostało ono jednak zakończone już po 7, ze względu na zaobserwowany brak korzyści z suplementacji witaminy E, selenu oraz ich połączenia. Co więcej, w badaniu follow-up wykazano nieznacznie zwiększone ryzyko zachorowania na raka prostaty w grupie przyjmującej samą witaminę E. Dane te doprowadziły do wniosku, że selen i witamina E nie mają działania zmniejszającego ryzyko wystąpienia raka prostaty [39, 40]

**Witamina C.** Randomizowane badanie Physicians Health Study (PHSII), obejmujące 14 tysięcy uczestników, wykazało że pomimo potencjalnego działania hamującego

transformację nowotworową w badaniach przedklinicznych [41], suplementacja witaminą C nie zmniejsza ryzyka wystąpienia nowotworu [40, 42]

**Witamina D.** Wpływ witaminy D na rozwój raka prostaty pozostaje dyskusyjny. Niektóre z badań sugerują, że wyższe stężenie witaminy D w osoczu może zwiększać ryzyko raka prostaty [43, 44], podczas gdy inne wskazują na coś zupełnie odwrotnego [45, 46, 47]. Metaanaliza 25 badań wykazała jednak niewielki wpływ witaminy D na zapobieganie lub progresję raka prostaty [48]. Witamina D prawdopodobnie może wykazywać zarówno korzystne, jak i niekorzystne działanie, w zależności od dawki lub czasu podawania, co znajduje odzwierciedlenie w kontrowersyjnych wynikach badań [49].

**Izoflawony.** Izoflawony występują w większości roślin strączkowych. Ze względu na strukturę podobną do 17- $\beta$ -estradiolu, izoflawony mogą wiązać się z receptorem estrogenowym (ER). Udowodniono, że spożycie izoflawonów sojowych zmniejsza ryzyko rozwoju raka prostaty [50, 51]. W jednym z badań wykazano jednak, że dieta z małą dawką (250 mg/kg) izoflawonu sojowego (genisteiny) sprzyjała progresji raka prostaty, w porównaniu z grupą kontrolną, otrzymującą dużą dawkę genisteiny (1000 mg/kg) [52].

W randomizowanym badaniu z udziałem 158 mężczyzn stosujących suplement oczyszczonego izoflawonu nie wykazano natomiast istotnej różnicy w częstości występowania raka prostaty pomiędzy grupą otrzymującą izoflawon, a placebo. Należy jednak wspomnieć, że częstość występowania raka prostaty w przypadku pacjentów >65 lat była istotnie niższa w grupie przyjmującej izoflawon (28,0%), niż w grupie placebo (57,1%) [53]. Pomimo tego, że wiele badań wskazuje na hamowanie rozwoju raka prostaty przez izoflawony [54,55,56], nie wszyscy badacze są zgodni [57]. Różnice w wynikach badań mogą być związane z różnicami w metodologii [49].

**Galusan epigallokatechiny (EGCG).** EGCG jest katechiną występującą głównie w zielonej herbacie [58]. Badania wykazują, że EGCG może indukować zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek nowotworowych oraz działać przeciwzapalnie [59, 60, 61]. Japońskie badanie, w którym udział wzięło 49920 uczestników, wykazało że mężczyźni pijący pięć lub więcej filiżanek zielonej herbaty dziennie, są mniej narażeni na wystąpienie zaawansowanego raka prostaty w porównaniu z osobami pijącymi mniej niż jedną filiżankę dziennie [62]. Ponadto metaanaliza 10 badań wykazała, że u osób spożywających więcej niż 7 filiżanek dziennie, ryzyko wystąpienia raka prostaty znacznie się zmniejsza [58]. Wyniki te wskazują, że zielona herbata ma działanie hamujące karcynogenezę, ale aby była skuteczna, musi być spożywana w dużych ilościach [49].

**Finasteryd.** Finasteryd jest inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI), który blokuje konwersję testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). Ze względu na duże powinowactwo do receptora androgenowego, DHT zwiększa jego aktywność nawet dziesięciokrotnie [63]. Finasteryd zmniejsza stężenie DHT w prostatce, co prowadzi do zmniejszonej aktywacji receptora androgenowego, zmniejszenia objętości prostaty i zwiększonej apoptozy komórkowej [64]. Randomizowane badanie Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) zostało przeprowadzone na próbie ponad 18 000 mężczyzn w wieku powyżej 55 lat. Uczestnicy zostali losowo

przydzieleni do grupy przyjmującej finasteryd w dawce 5 mg na dobę lub grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Badanie zostało zakończone po 7 latach. W grupie przyjmującej finasteryd raka prostaty zdiagnozowano u 18,4% badanych, natomiast w grupie kontrolnej było to 24,4% uczestników, co oznacza zmniejszenie ryzyka o 25%. Wykazano jednak, że w grupie przyjmującej finasteryd częściej występowały guzy o wysokim stopniu złośliwości (6,4%), niż grupie placebo (5,1%) [65].

**Dutasteryd.** Dutasteryd, tak jak finasteryd, jest inhibitorem 5- $\alpha$ -reduktazy (5-ARI) [66].

W czteroletnim, randomizowanym badaniu Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) oceniano skuteczność dutasterydu w zmniejszaniu częstości występowania raka prostaty w populacji mężczyzn o stosunkowo wysokim ryzyku. W badaniu REDUCE wzięło udział 8000 mężczyzn, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej dutasteryd w dawce 0,5mg na dobę lub placebo. Po 48 miesiącach u 19,9% badanych przyjmujących dutasteryd wykryto raka prostaty, podczas gdy w grupie placebo rak prostaty został zdiagnozowany u 25,1% osób. Badanie wykazało także, podobnie jak w badaniu PCPT, istotną różnicę w liczbie guzów o wysokim stopniu złośliwości. Do 24. miesiąca badania ryzyko raka o wysokim stopniu złośliwości ( $\geq 7$  w skali Gleasona) było podobne w obu grupach. W okresie między 36. a 48. miesiącem badania, w grupie placebo zdiagnozowano 1 guza o wysokim stopniu złośliwości, podczas gdy w grupie przyjmującej dutasteryd, było ich aż 12 [67].

### **Profilaktyka wtórna**

Celem profilaktyki wtórnej jest wykrycie choroby na wczesnym etapie, minimalizując szanse zgonu. Kluczowe znaczenie w przypadku profilaktyki wtórnej raka prostaty ma oznaczenie stężenia swoistego antygenu sterczowego (prostate-specific antigen, PSA). Od czasu wprowadzenia badania PSA na początku lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku, śmiertelność z powodu raka prostaty spadła o 45% [68].

W badaniu Goeteborg losowo przydzielono 20 tysięcy mężczyzn w wieku od 50 do 64 lat do grupy kontrolnej, w której dwa razy do roku oznaczano przesiewowo stężenie PSA. W grupie objętej badaniami przesiewowymi ryzyko zgonów związanych z rakiem prostaty zmniejszyło się o 44% [69].

Badanie ERSPC objęło ponad 160 tysięcy mężczyzn z 8 krajów Europy. Uczestnicy zostali zrandomizowani do dwóch ramion - ramienia skringowego oraz ramienia kontrolnego. Ramię skringowe podlegało przesiewowym badaniom stężenia PSA w interwale czteroletnim. U mężczyzn między 55, a 69 rokiem życia, będących w ramieniu screeningowym stwierdzono zredukowanie liczby zgonów o 21% [70].

Pomimo korzystnego wpływu badań przesiewowych na śmiertelność związaną z rakiem stercza, w Polsce obecnie nie prowadzi się systemowych badań przesiewowych w kierunku raka prostaty [71].

### **Podsumowanie**

Pomimo tego, że rak prostaty pozostaje ogromnym wyzwaniem dla współczesnej medycyny, rozwój metod profilaktyki w ostatnich latach, daje nadzieję na zredukowanie śmiertelności związanej z tą chorobą. Wciąż prowadzone są badania, mające na celu określenie czynników



ryzyka wystąpienia raka prostaty oraz udoskonalenia metod profilaktyki pierwotnej oraz wtórnej.

#### **Wkład autorski:**

Konceptualizacja, J.R.; metodologia, oprogramowanie, analiza formalna, dochodzenie, zasoby, przechowywanie danych, pisanie - wstępne przygotowanie, pisanie - przegląd i edycja, wizualizacja, J.R., B.M., K.M.. nadzór, administracja projektem: J.R.,B.M..

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

#### **Oświadczenie o finansowaniu**

Badanie nie otrzymało żadnego zewnętrznego finansowania.

#### **Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej**

Nie dotyczy.

#### **Oświadczenie o świadomej zgodzie**

Nie dotyczy.

#### **Oświadczenie o dostępności danych**

Nie dotyczy.

#### **Oświadczenie o konflikcie interesów**

Autorzy deklarują brak konfliktu interesu.

#### **Piśmiennictwo:**

1. World Cancer Research Fund International [Internet]. 2023 [cited 2023 September 1]. Available from: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>
2. Spickett I, Roberston J. Prostate cancer: the ongoing challenge. *Prim Health Care* 2010;20:16-21
3. Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, Sonawane B, Shifflett T, Waters DJ, Timms B. Human prostate cancer risk factors. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(10 Suppl):2371-490. doi: 10.1002/cncr.20408. PMID: 15495199.
4. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 2006 Oct;17(8):989-1003. doi: 10.1007/s10552-006-0049-z. PMID: 16933050.
5. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, Lippman SM, Platz EA, Pollak MN, Thompson IM, Kristal AR. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Oct;15(10):1977-83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0477. PMID: 17035408.
6. Kaaks R, Lukanova A, Sommersberg B. Plasma androgens, IGF-1, body size, and prostate cancer risk: a synthetic review. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000 Nov;3(3):157-172. doi: 10.1038/sj.pcan.4500421. PMID: 12497092.

7. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol*. 2004 Nov;172(5 Pt 2):S6-11; discussion S11-2. doi: 10.1097/01.ju.0000142058.99614.ff. PMID: 15535435.
8. Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC. Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg*. 2004 Nov;188(5):560-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2004.07.031. PMID: 15546570.
9. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CG, Willett WC. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Oct 6;85(19):1571-9. doi: 10.1093/jnci/85.19.1571. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jul 3;105(13):944. Chute, C C [corrected to Chute, C G]. PMID: 8105097.
10. Hayes RB, Ziegler RG, Gridley G, Swanson C, Greenberg RS, Swanson GM, Schoenberg JB, Silverman DT, Brown LM, Pottern LM, Liff J, Schwartz AG, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Jan;8(1):25-34. PMID: 9950236.
11. Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 Feb;6(2):87-95. doi: 10.1038/ncpuro1290. PMID: 19198622.
12. Al-Fayez S, El-Metwally A. Cigarette smoking and prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Tob Induc Dis*. 2023 Feb 6;21:19. doi: 10.18332/tid/157231. PMID: 36762260; PMCID: PMC9900478.
13. Sesso HD, Paffenbarger RS Jr, Lee IM. Alcohol consumption and risk of prostate cancer: The Harvard Alumni Health Study. *Int J Epidemiol*. 2001 Aug;30(4):749-55. doi: 10.1093/ije/30.4.749. PMID: 11511598.
14. Macke AJ, Petrosyan A. Alcohol and Prostate Cancer: Time to Draw Conclusions. *Biomolecules*. 2022 Feb 28;12(3):375. doi: 10.3390/biom12030375. PMID: 35327568; PMCID: PMC8945566.
15. Giles GG, Severi G, English DR, McCredie MR, Borland R, Boyle P, Hopper JL. Sexual factors and prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Aug;92(3):211-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04319.x. PMID: 12887469.
16. Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG, Jadack RA, Sokoll LJ, Elliott DJ, Nelson WG, De Marzo AM, Cole SR, Isaacs WB, Platz EA. Sexually transmitted infections and prostatic inflammation/cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol*. 2006 May;175(5):1937-42. doi: 10.1016/S0022-5347(05)00892-X. PMID: 16600802.
17. 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 Apr;7(4):256-69. doi: 10.1038/nrc2090. PMID: 17384581; PMCID: PMC3552388.
18. Klein EA, Silverman R. Inflammation, infection, and prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2008 May;18(3):315-9. doi: 10.1097/MOU.0b013e3282f9b3b7. PMID: 18382242.
19. Cancer Research UK [Internet] [cited 2023 September 1] Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer>.
20. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet*. 2003 Mar 8;361(9360):859-64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12713-4. PMID: 12642065.

21. 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 Aug;150(2 Pt 1):379-85. doi: 10.1016/s0022-5347(17)35487-3. PMID: 8326560.
22. Lilja H, Ulmert D, Björk T, Becker C, Serio AM, Nilsson JA, Abrahamsson PA, Vickers AJ, Berglund G. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikreins measured at age 44 to 50 years. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 1;25(4):431-6. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9351. PMID: 17264339.
23. Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int.* 2002 Jul;90(2):174-84. doi: 10.1046/j.1464-410x.2002.02823.x. PMID: 12081759.
24. Prostate cancer. (2016). *Nursing Standard*, 30(40), 17–17. doi:10.7748/ns.30.40.17.s2
25. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018 Dec 3;8(12):a030361. doi: 10.1101/cshperspect.a030361. PMID: 29311132; PMCID: PMC6280714.
26. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T, Graff RE, Holst K, Möller S, Unger RH, McIntosh C, Nuttall E, Brandt I, Penney KL, Hartman M, Kraft P, Parmigiani G, Christensen K, Koskenvuo M, Holm NV, Heikkilä K, Pukkala E, Skytthe A, Adami HO, Kaprio J; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016 Jan 5;315(1):68-76. doi: 10.1001/jama.2015.17703. Erratum in: *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):822. PMID: 26746459; PMCID: PMC5498110.
27. WOOLF CM. An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1960 Jul-Aug;13:739-44. doi: 10.1002/1097-0142(196007/08)13:4<739::aid-cncr2820130414>3.0.co;2-e. PMID: 13845929.
28. Nelson Q, Agarwal N, Stephenson R, Cannon-Albright LA. A population-based analysis of clustering identifies a strong genetic contribution to lethal prostate cancer. *Front Genet.* 2013 Aug 20;4:152. doi: 10.3389/fgene.2013.00152. PMID: 23970893; PMCID: PMC3747326.
29. Zheng SL, Sun J, Wiklund F, Smith S, Stattin P, Li G, Adami HO, Hsu FC, Zhu Y, Bälter K, Kader AK, Turner AR, Liu W, Bleecker ER, Meyers DA, Duggan D, Carpten JD, Chang BL, Isaacs WB, Xu J, Grönberg H. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):910-9. doi: 10.1056/NEJMoa075819. Epub 2008 Jan 16. PMID: 18199855.
30. Amundadóttir LT, Sulem P, Gudmundsson J, Helgason A, Baker A, Agnarsson BA, Sigurdsson A, Benediktsdóttir KR, Cazier JB, Sainz J, Jakobsdóttir M, Kostic J, Magnusdóttir DN, Ghosh S, Agnarsson K, Birgisdóttir B, Le Roux L, Olafsdóttir A, Blondal T, Andresdóttir M, Gretarsdóttir OS, Bergthorsson JT, Gudbjartsson D, Gylfason A, Thorleifsson G, Manolescu A, Kristjansson K, Geirsson G, Isaksson H, Douglas J, Johansson JE, Bälter K, Wiklund F, Montie JE, Yu X, Suarez BK, Ober C, Cooney KA, Gronberg H, Catalona WJ, Einarsson GV, Barkardóttir RB, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet.* 2006 Jun;38(6):652-8. doi: 10.1038/ng1808. Epub 2006 May 7. PMID: 16682969.

31. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):42-58. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a000795. PMID: 11588854.
32. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Aug 21;88(16):1118-26. doi: 10.1093/jnci/88.16.1118. PMID: 8757191.
33. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer.* 1999 Jun;80(7):930-4. doi: 10.1038/sj.bjc.6690445. PMID: 10362098; PMCID: PMC2363051.
34. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group; 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 Feb 6;100(3):170-83. doi: 10.1093/jnci/djm323. Epub 2008 Jan 29. PMID: 18230794; PMCID: PMC6126902.
35. Yamaguchi K, Uzzo RG, Pimkina J, Makhov P, Golovine K, Crispen P, Kolenko VM. Methylseleninic acid sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-mediated apoptosis. *Oncogene.* 2005 Sep 1;24(38):5868-77. doi: 10.1038/sj.onc.1208742. PMID: 15897871.
36. Lee SO, Yeon Chun J, Nadiminty N, Trump DL, Ip C, Dong Y, Gao AC. Monomethylated selenium inhibits growth of LNCaP human prostate cancer xenograft accompanied by a decrease in the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen (PSA). *Prostate.* 2006 Jul 1;66(10):1070-5. doi: 10.1002/pros.20329. PMID: 16637076.
37. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Oct;8(10):893-9. PMID: 10548318.
38. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U; PLCO Trial. Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb 15;98(4):245-54. doi: 10.1093/jnci/djj050. PMID: 16478743.
39. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. 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 Jan 7;301(1):39-51. doi: 10.1001/jama.2008.864. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066370; PMCID: PMC3682779.
40. Hamilton Z, Parsons JK. Prostate Cancer Prevention: Concepts and Clinical Trials. *Curr Urol Rep.* 2016 Apr;17(4):35. doi: 10.1007/s11934-016-0587-1. PMID: 26957512.
41. Stevens VL, McCullough ML, Diver WR, Rodriguez C, Jacobs EJ, Thun MJ, Calle EE. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer Causes Control.* 2005 Aug;16(6):643-50. doi: 10.1007/s10552-005-0384-5. PMID: 16049802.
42. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Sesso HD, Buring JE. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 Jan

7;301(1):52-62. doi: 10.1001/jama.2008.862. Epub 2008 Dec 9. PMID: 19066368; PMCID: PMC2774210.

43. Miles FL, Goodman PJ, Tangen C, Torkko KC, Schenk JM, Song X, Pollak M, Thompson IM, Neuhauser ML. Interactions of the Insulin-Like Growth Factor Axis and Vitamin D in Prostate Cancer Risk in the Prostate Cancer Prevention Trial. *Nutrients*. 2017 Apr 12;9(4):378. doi: 10.3390/nu9040378. PMID: 28417914; PMCID: PMC5409717.

44. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. 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 May 2;104(9):690-9. doi: 10.1093/jnci/djs189. Epub 2012 Apr 12. PMID: 22499501; PMCID: PMC3341310.

45. Ahn J., Peters U., Albanes D., Purdue M.P., Abnet C.C., Chatterjee N., Horst R.L., Hollis B.W., Huang W.Y., Shikany J.M., et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: A nested case-control study. *J. Natl. Cancer Inst*. 2008;100:796–804. doi: 10.1093/jnci/djn152.

46. Deschasaux M., Souberbielle J.C., Latino-Martel P., Sutton A., Charnaux N., Druesne-Pecollo N., Galan P., Hercberg S., Le Clerc S., Kesse-Guyot E., et al. A prospective study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and prostate cancer risk. *Br. J. Nutr*. 2016;115:305–314. doi: 10.1017/S0007114515004353.

47. Mondul A.M., Weinstein S.J., Moy K.A., Mannisto S., Albanes D. Circulating 25-hydroxyvitamin D and prostate cancer survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2016;25:665–669. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0991.

48. Gilbert R., Martin R.M., Beynon R., Harris R., Savovic J., Zuccolo L., Bekkering G.E., Fraser W.D., Sterne J.A.C., Metcalfe C. Associations of circulating and dietary vitamin D with prostate cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011;22:319–340. doi: 10.1007/s10552-010-9706-3

49. Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 20;21(4):1447. doi: 10.3390/ijms21041447. PMID: 32093338; PMCID: PMC7073095.

50. Mahmoud A.M., Yang W., Bosland M.C. Soy isoflavones and prostate cancer: A review of molecular mechanisms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2014;140:116–132. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.12.010

51. Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Eltoum IE, Greenberg NM, Elgavish A. Genistein in the diet reduces the incidence of poorly differentiated prostatic adenocarcinoma in transgenic mice (TRAMP). *Cancer Res*. 2001 Sep 15;61(18):6777-82. PMID: 11559550.

52. El Touny L.H., Banerjee P.P. Identification of a biphasic role for genistein in the regulation of prostate cancer growth and metastasis. *Cancer Res*. 2009;69:3695–3703. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2958

53. Miyanaga N., Akaza H., Hinotsu S., Fujioka T., Naito S., Namiki M., Takahashi S., Hirao Y., Horie S., Tsukamoto T., et al. Prostate cancer chemoprevention study: an investigative randomized control study using purified isoflavones in men with rising prostate-specific antigen. *Cancer Sci*. 2012;103:125–130. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.02120.x.

54. Pendleton J.M., Tan W.W., Anai S., Chang M., Hou W., Shiverick K.T., Rosser C.J. Phase II trial of isoflavone in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after previous local therapy. *BMC Cancer*. 2008;8:132. doi: 10.1186/1471-2407-8-132.
55. Ide H., Tokiwa S., Sakamaki K., Nishio K., Isotani S., Muto S., Hama T., Masuda H., Horie S. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate*. 2010;70:1127–1133. doi: 10.1002/pros.21147
56. Lazarevic B., Hammarström C., Yang J., Ramberg H., Diep L.M., Karlsen S.J., Kucuk O., Saatcioglu F., Taskèn K.A., Svindland A. The effects of short-term genistein intervention on prostate biomarker expression in patients with localised prostate cancer before radical prostatectomy. *Br. J. Nutr.* 2012;108:2138–2147. doi: 10.1017/S0007114512000384.
57. Hamilton-Reeves J.M., Banerjee S., Banerjee S.K., Holzbeierlein J.M., Thrasher J.B., Kambhampati S., Keighley J., Van Veldhuizen P. Short-Term Soy Isoflavone Intervention in Patients with Localized Prostate Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2013;8:e68331. doi: 10.1371/journal.pone.0068331.
58. Guo Y., Zhi F., Chen P., Zhao K., Xiang H., Mao Q., Wang X., Zhang X. Green tea and the risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Med. Baltim.* 2017;96:e6426. doi: 10.1097/MD.00000000000006426.
59. Gupta S., Ahmad N., Nieminen A.L., Mukhtar H. Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent (-)-epigallocatechin-3-gallate in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2000;164:82–90. doi: 10.1006/taap.1999.8885.
60. Hussain T., Gupta S., Adhami V.M., Mukhtar H. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits COX-2 without affecting COX-1 expression in human prostate carcinoma cells. *Int. J. Cancer*. 2005;113:660–669. doi: 10.1002/ijc.20629.
61. Harper C.E., Patel B.B., Wang J., Eltoum I.A., Lamartiniere C.A. Epigallocatechin-3-gallate suppresses early stage, but not late stage prostate cancer in TRAMP mice: Mechanisms of action. *Prostate*. 2007;67:1576–1589. doi: 10.1002/pros.20643
62. Kurahashi N., Sasazuki S., Iwasaki M., Inoue M., Tsugane S., JPHC Study Group Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 2008;167:71–77. doi: 10.1093/aje/kwm249.
63. Thomas LN, Douglas RC, Lazier CB, Too CK, Rittmaster RS, Tindall DJ. Type 1 and type 2 5alpha-reductase expression in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol.* 2008 Feb;53(2):244-52. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.052. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18006217.
64. Rittmaster RS, Manning AP, Wright AS, Thomas LN, Whitefield S, Norman RW, Lazier CB, Rowden G. Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology.* 1995 Feb;136(2):741-8. doi: 10.1210/endo.136.2.7835306. PMID: 7835306.
65. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):215-24. doi: 10.1056/NEJMoa030660. Epub 2003 Jun 24. PMID: 12824459.

66. Wurzel R, Ray P, Major-Walker K, Shannon J, Rittmaster R. The effect of dutasteride on intraprostatic dihydrotestosterone concentrations in men with benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2007;10(2):149-54. doi: 10.1038/sj.pcan.4500931. Epub 2006 Dec 26. PMID: 17189955.
67. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010 Apr 1;362(13):1192-202. doi: 10.1056/NEJMoa0908127. PMID: 20357281.
68. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med.* 2015 Oct 29;373(18):1685-7. doi: 10.1056/NEJMp1510443. PMID: 26510017.
69. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):725-32. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598634; PMCID: PMC4089887.
70. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Mänttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast TH, van Schaik RH, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A; ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014 Dec 6;384(9959):2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25108889; PMCID: PMC4427906.
71. Ministerstwo Zdrowia [Internet] [cited 2023 September 1] Available from: <https://pacjent.gov.pl/aktualnosc/rak-prostaty-czy-warto-sie-badac>