

Blaž Vurzer<sup>1</sup>, Martin Ranfl<sup>2</sup>

## Epidemiologija benigne hiperplazije in raka prostate v Sloveniji in Pomurju med letoma 1997 in 2016

*The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Prostatic Cancer in Slovenia and the Pomurje Region between 1997 and 2016*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: rak prostate, benigna hiperplazija prostate, dejavniki tveganja, epidemiologija, presejanje

**IZHODIŠČA.** V svetovnem merilu sodi rak prostate med najpogostejše maligne bolezni starejših. Poleg bioloških dejavnikov na njegov razvoj verjetno vplivata tudi življenjski slog in uživanje določenih vrst živil. V Sloveniji je bil leta 2016 najpogostejši rak med moškimi. Pomurska regija je med vsemi regijami v incidenčni in umrljivostni stopnji visoko nad slovenskim povprečjem. Namen prispevka je prikazati epidemiologijo raka prostate ter poiskati razloge za njegovo visoko pojavnost v Sloveniji in Pomurju. **METODE.** Podatki o incidenčni in umrljivostni stopnji raka prostate so bili za svetovno raven pridobljeni s spletnega portala Globalnega observatorija raka za leto 2018. Podatki za Slovenijo so bili pridobljeni na spletnih straneh Registra raka Republike Slovenije od leta 1997 do leta 2016, Zdravje v občini od leta 2014 do leta 2018 in na Podatkovnem portalu Nacionalnega inštituta za javno zdravje za leto 2014. Vsi podatki so bili pridobljeni aprila leta 2020. Incidenca benigne hiperplazije prostate je bila ocenjena s pomočjo publikacij Nacionalnega inštituta za javno zdravje o porabi ambulantno predpisanih zdravil od leta 2015 do leta 2019. **REZULTATI.** Najvišja incidenčna stopnja raka prostate (61,1/100.000) je značilna za države z zelo visokim indeksom človekovega razvoja, najvišja umrljivostna stopnja (14,6/100.000) pa za afriške države. Slovenijo po incidenčni stopnji uvrščamo med prvih deset držav v Evropi. Pomurje je glede incidenčne stopnje v zadnjih letih vodilno med regijami. V primerjavi s slovenskim povprečjem ima višji delež omejenega stadija bolezni (73,6 %) ter nižji delež razširjenega stadija (15,2 %). **ZAKLJUČKI.** Rak prostate predstavlja veliko javnozdravstveno težavo. Uravnoteženje in upad incidenčne stopnje raka prostate v večini držav je posledica opuščanja rutinskega testiranja za na prostato specifični antigen. V Sloveniji in Pomurju se je skladno z večanjem testiranja za na prostato specifični antigen povečala incidenca raka. Visoka incidenčna stopnja raka v Pomurju je predvsem posledica večjega testiranja za na prostato specifični antigen. Rutinskega presejanja za na prostato specifičnega antigena se trenutno zaradi nekaterih omejitev ne priporoča. Določen vpliv na pojavnost raka prostate imajo verjetno tudi dejavniki nezdravega življenjskega sloga.

<sup>1</sup> Blaž Vurzer, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota; blaz.vurzer@gmail.com

<sup>2</sup> Martin Ranfl, dr. dent. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, Območna enota Murska Sobota, Ulica arhitekta Novaka 2b, 9000 Murska Sobota

## ABSTRACT

KEY WORDS: prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, risk factors, epidemiology, screening

**BACKGROUND.** Globally, prostatic cancer is one of the most common malignant diseases in the elderly. The disease development is influenced by biological factors; to some extent also by a person's lifestyle and specific food consumption. In 2016, prostatic cancer was the most common cancer among men in Slovenia. Pomurje is a Slovenian region with prostatic cancer incidence and mortality rates well above the rest of the country's average. This paper presents key epidemiologic data for prostatic cancer, and discusses reasons for its high incidence rates in Slovenia and the Pomurje region. **METHODS.** Data from the Global Cancer Observatory website was used for the analysis of the global incidence and death rates of the disease for the year 2018. For Slovenians, data was obtained from websites of the Cancer Registry of the Republic of Slovenia for the 1997–2016 period, from the Health in the municipality website for the 2014–2018 period, and from the Data portal of the National institute of Public Health for the year 2014. Data from the publication Assessment of Ambulatory Prescribed Medications in Slovenia of the National institute of Public Health was used for the analysis of the incidence of benign prostatic hyperplasia for the 2015–2019 period. All of the data was obtained in April 2020. **RESULTS.** The highest incidence rate of prostatic cancer (61.1/100,000) is typical for countries with the highest human development index; the highest death rate (14.6/100,000) is typical for African countries. Slovenia is among the ten countries with the highest incidence rate in Europe. Pomurje has the highest incident rate among all Slovenian regions. It has a higher percentage of high-grade tumors (73.6%) and a lower percentage (15.2%) of low-grade tumors in comparison with the Slovenian average. **CONCLUSIONS.** Prostatic cancer is a big public health problem. Incidence rates of prostatic cancer in several countries are stable or in decline. Because of the increase in prostate specific antigen testing in Slovenia and the Pomurje region, there is an increase in the incidence rate of the disease. Routine prostate specific antigen testing is currently not recommended due to limitations. Lifestyle factors also play a possible role in the incidence of prostatic cancer.

## UVOD

Rak prostate sodi med najpogosteje diagnosticirane maligne bolezni pri starejših. Biološki dejavniki tveganja za pojav raka prostate so poleg višje starosti tudi etična pripadnost temnopolti rasi (Afroameričani) in genetski dejavniki. Tveganje za pojav bolezni se poveča po 50. letu oz. po 40. letu starosti ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Več kot 100 različnih polimorfizmov posameznega nukleotida (angl. *single nucleotide polymorphisms*, SNP) in drugih genov (gen povezan z dednim rakom prostate (angl. *hereditary prostate cancer gen*, HPC), gen povezan z rakom dojke 1 (angl.

*breast cancer 1 gene*, BRCA1), gen povezan z rakom dojke 2 (angl. *breast cancer 2 gene*, BRCA2), HOXB13 (angl. *homeobox B13*)) je povezanih z večjo verjetnostjo razvoja bolezni ali pa so povezane z bolj agresivnimi oblikami bolezni (1, 2).

Rak prostate je v večini držav, predvsem pa v državah z najvišjim in najnižjim indeksom človekovega razvoja, maligno obolenje z najvišjo incidenčno stopnjo med moškimi (3). Ta je visoka tudi v Sloveniji (4). Znotraj države so tudi med posameznimi regijami zaradi bolj in manj znanih dejavnikov v incidenčni stopnji bolezni opazne razlike (5). Zaradi številnih dejavnikov se

trend rasti incidence v svetovnem merilu kot tudi pri nas umirja ali celo upada (5, 6). Pomembno vlogo pri tem ima presejalno merjenje za prostato specifičnega antigena (PSA) v krvi (7).

Na razvoj raka prostate vplivajo tudi določeni dejavniki življenjskega sloga (8, 9, 10). Presnovni sindrom je eden izmed možnih dejavnikov tveganja za pojav raka prostate, še posebej za pojav napredujajočih oblik bolezni (11). Vpliv prehrane in telesne dejavnosti je zaradi njune kompleksnosti in počasnega napredovanja raka prostate težko dolgoročno meriti (10). Poleg pomembne vloge pri vzdrževanju zdrave telesne teže in preprečevanju razvoja debelosti ima telesna dejavnost verjetno vlogo tudi v zmanjšanju tveganja za pojav raka prostate (12). O vplivu prehrane na bolezen se je večina dose-danjih raziskav osredotočila zgolj na pove-zave z uživanjem določene vrste živila in ne prehrane kot celote (10). Pri preprečevanju razvoja bolezni sta verjetno pomembna dejavnika tudi abstinenca od alkohola in abstinenca od kajenja (13, 14).

Bolezen, ki se kaže s podobnimi simptomi spodnjih sečil kot rak prostate, je benigna hiperplazija prostate (BHP) (15). Gre za kronično nemaligno povečanje prostate zaradi celične hiperplazije, ki pomembno vpliva na kakovost življenja. Je del normalnega staranja moškega, saj ima vsak drugi moški po 50. letu starosti težave zaradi BHP (16, 17). Tako kot pri raku prostate je tudi pri BHP serumska koncentracija PSA povišana. Obe bolezni sta hormonsko odvisni in sta verjetno posledica presnovnega sindroma ter predhodnih vnetij. O tem, ali je BHP dejavnik tveganja za pojav raka prostate, potekajo stalne razprave, saj rezultati številnih raziskav niso enotni. Nekatere raziskave povezujejo med BHP in rakom prostate zanikajo, druge potrjujejo, nekatere pa govorijo celo o pozitivnih učinkih BHP na zadrževanje rasti raka prostate (17, 18, 19). Najobširnejša metaanaliza v letu 2016 je povezavo med obstojem BHP in večjim

tveganjem za pojav raka prostate dokazala (19). Zaradi neenotnih dokazov bodo za razjasnitev tega vprašanja potrebne še nadaljnje prospektivne raziskave (17). Poleg uveljavljenega zdravljenja za lajšanje simptomov spodnjih sečil pri BHP zadnje čase vse večjo pozornost dobivajo fitoterapevtiki (20–23).

Namen tega prispevka je prikazati epidemiologijo raka prostate, poiskati razloge za njegovo visoko pojavnost v Sloveniji in Pomurju ter opredeliti potrebe po javno-zdravstvenih ukrepih za preprečevanje te bolezni.

## METODE

Podatki o incidenčni in umrljivostni stopnji raka prostate na svetovni ravni so bili pridobljeni s spletnega portala Globalnega observatorija raka (angl. *Global Cancer Observatory*, GCO). Gre za projekcije in ocene podatkov za leto 2018, ki so starostno standardizirane na svetovno standardno populacijo. Po mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) je rak prostate označen s C61 (4). Podatki o incidenci, incidenčni stopnji, umrljivosti in umrljivostni stopnji za Slovenijo so bili pridobljeni na spletnem portalu Registra raka Republike Slovenije (SLORA). Incidenčna in umrljivostna stopnja sta bili standardizirani na slovensko standardno populacijo. Z analizo so bili vključeni populacijski podatki o raku prostate (C61) od leta 1997 do leta 2016 (5). Podatki o dejavnih tveganja za zdravje za pomursko regijo so bili pridobljeni na spletni strani Zdravje v občini pod okriljem Nacionalnega inštituta za javno zdravje (NIJZ) od leta 2014 do leta 2018 (24). Zdravje v omenjeni regiji je bilo ocenjeno s pomočjo podatkovnega portala na strani NIJZ, in sicer pod zavahkom Determinante zdravja za leto 2014 (25). Na incidenco BHP v Sloveniji in Pomurju lahko posredno sklepamo preko števila predpisanih zdravil za zdravljenje BHP. Definirani dnevni odmerki (angl. *defined daily dose*, DDD) predpisanih zdravil za

zdravljenje BHP po regijah v Sloveniji so bili pridobljeni v publikacijah NIJZ o porabi ambulantno predpisanih zdravil od leta 2015 do leta 2019 (26–30). Vsi podatki so bili pridobljeni aprila leta 2020.

## REZULTATI

### Rak prostate v svetu

V letu 2017 je bil rak prostate maligno obolenje z najvišjo incidenco med moškimi v 114 državah sveta in je bil vodilni vzrok smrti zaradi rakavega obolenja pri moških v 56 državah. Incidenca je v letu 2018 znašala 1,3 milijone, kar je 7,1 % incidence vseh rakavih obolenj za oba spola. Rak prostate je bil razlog 358.989 smrti, kar je 3,8 % vseh smrti zaradi rakavih obolenj za oba spola. To ga uvršča na 7. mesto po številu smrti zaradi rakavih obolenj. Incidenčna stopnja se je od leta 2007 do leta 2017 povečala za 42 %, predvsem zaradi spremembe v starostni strukturi, v velikosti populacije ter v starostno specifični incidenčni stopnji (3).

Deli sveta, kjer je rak prostate po incidenčni stopnji na prvem mestu med vsemi rakavimi obolenji, so poleg Evrope (razen vzhodnega in jugovzhodnega dela) večina Afrike, z izjemo severnega dela, in Južna ter Srednja Amerika. Najvišjo incidenčno stopnjo boleznij ima Oceanija (79,1/100.000), tej sledijo Severna Amerika (73,7/100.000), Evropa (62,1/100.000), Južna Amerika s Karibskimi otoki (56,4/100.000), Afrika (26,6/100.000) in Azija (11,5/100.000). Države z zelo visokim indeksom človekovega razvoja imajo najvišje incidenčne stopnje raka prostate (61,1/100.000), države z najnižjim indeksom pa so na drugem mestu (26,1/100.000). Pri ostalih državah se kaže povezava med manjšim indeksom človekovega razvoja in manjšo incidenčno stopnjo raka prostate. Umrljivostna stopnja je najvišja v Afriki (14,6/100.000) in Južni Ameriki s Karibskim otočjem (14,2/100.000). Slovenija je s 79,3 primeri na 100.000 prebivalcev med 50 državami Evrope na devetem mestu po incidenčni stopnji raka

prostate. Prva tri mesta zasedajo Irska (132,2/100.000), Estonija (109/100.000) in Norveška (106,5/100.000). Med državami z visoko stopnjo sodijo tudi skandinavske in baltske države, Francija, Češka ter Združeno kraljestvo. Najmanjšo incidenčno stopnjo imajo balkanske države, vzhodnoevropske države in države vzhodnega Sredozemlja. Države z najvišjo umrljivostno stopnjo so poleg Estonije (21,8/100.000), Latvije (21,0/100.000) in Slovaške (19,7/100.000) tudi Litva, skandinavske države, Hrvaška, Islandija in Poljska. Slovenija je s stopnjo 14,4/100.000 na 11. mestu v Evropi. Najmanjšo umrljivostno stopnjo imata poleg Italije (6,9/100.000) še Španija (7,4/100.000) in Malta (7,7/100.000). Večina držav v Evropi z najmanjšo stopnjo umrljivosti je sredozemskih držav. Poleg teh so še Luksemburg, Belgija in Portugalska (4).

### Rak prostate v Sloveniji

V Sloveniji je bil rak prostate pri moških v letu 2016 z incidenco 1.690 primerov na prvem mestu med vsemi rakavimi obolenji in na drugem mestu med rakavimi obolenji za oba spola. Predstavlja 21 % vseh novih primerov raka med moškimi (31). V letu 2016 je zaradi raka prostate umrlo 404 ljudi. Po starostno standardizirani incidenčni in umrljivostni stopnji raka prostate med vsemi regijami v Sloveniji najbolj izstopa Pomurje, saj je visoko nad slovenskim povprečjem (5).

Rak prostate se prične pojavljati po 45. letu starosti, najvišja incidenca je v starostni skupini med 65. in 70. letom, najvišja groba incidenčna stopnja pa med 70. in 75. letom starosti (31). V Sloveniji je incidenčna stopnja raka prostate v stalnem porastu s postopnim uravnoveženjem v zadnjih petih letih. Najvišjo vrednost smo dosegli leta 2011 (165,2/100.000). Po tem letu je incidenčna stopnja sprva padla, nato pa je ponovno začela rasti. Leta 2016 je znašala 150,2 na 100.000 prebivalcev. Od leta 2012 do 2016 se je incidenčna stopnja v primer-

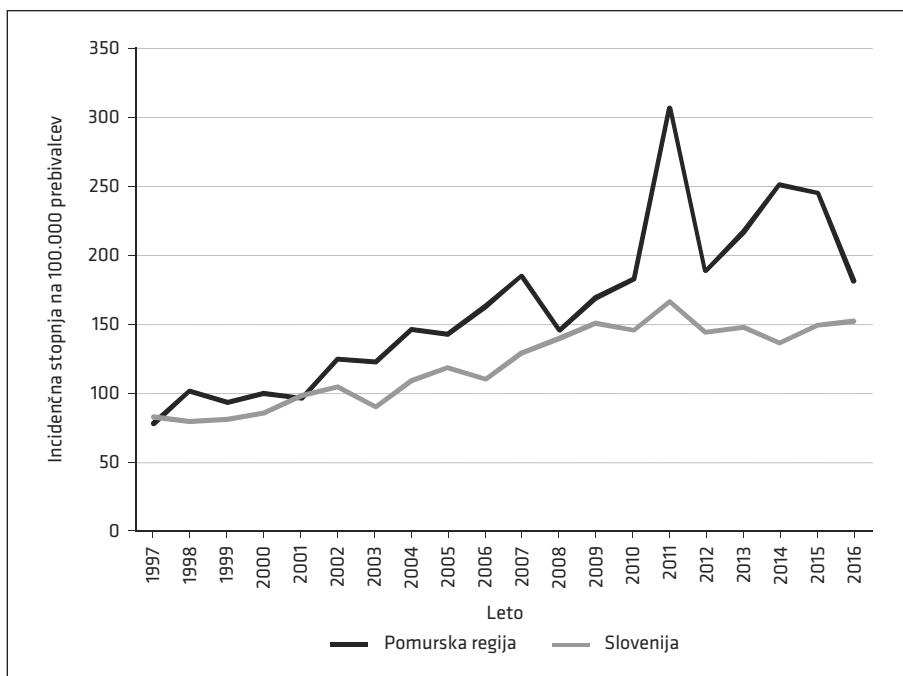
javi z obdobjem od 2007 do 2011 povišala. Umrljivost zaradi raka prostate je v Sloveniji v stalnem porastu. Leta 2016 je s 404 smrtmi dosegla vrh, kar ga uvršča na četrto mesto po umrljivosti zaradi vseh rakavih obolenj. Najvišja je bila v skupini nad 80. letom starosti. Umrljivostna stopnja je bila najvišja leta 2003 in je znašala 45,9 primerov na 100.000 prebivalcev. Od leta 2006 je v upadu. Leta 2016 je znašala 34,8 primerov na 100.000 prebivalcev, kar uvršča rak prostate na drugo mesto, za rakom sapnika, sapnic in pljuč (5).

### Rak prostate v pomurski regiji

Ko primerjamo incidenčne stopnje raka prostate med posameznimi regijami v Sloveniji v obdobju med letoma 1997 do 2016, opazimo, da se razlike med regijami skozi čas večajo. Med vsemi regijami najbolj izstopa pomurska regija, ki je bila od leta 2003 vodilna skoraj neprekinjeno do 2016.

Večino časa je bilo Pomurje v incidenčni stopnji nad slovenskim povprečjem (slika 1) (5).

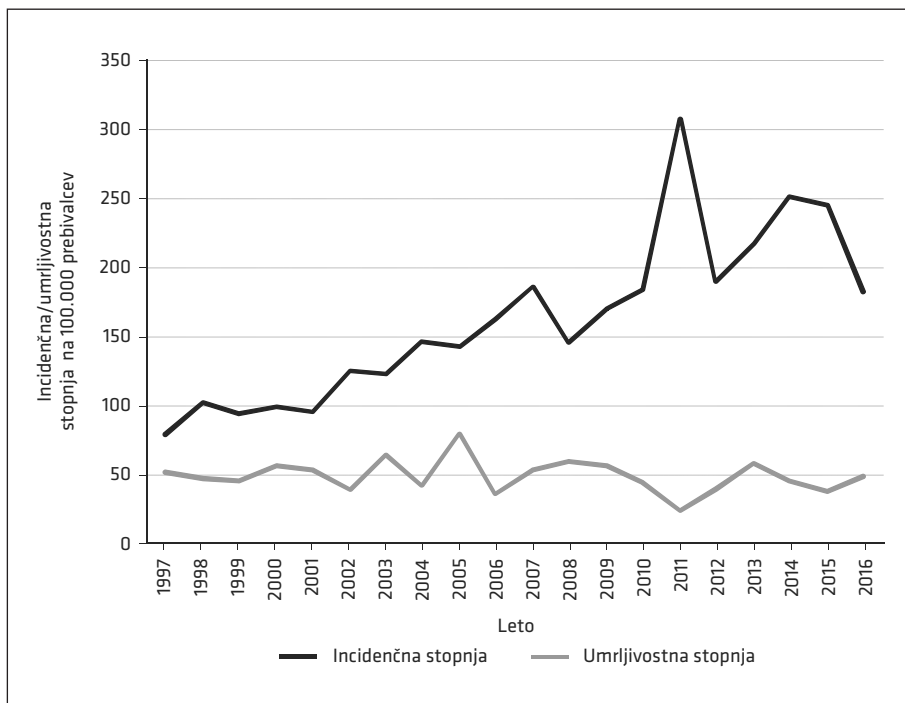
Glede na incidenčno stopnjo raka prostate v zadnjih desetih in petih letih je pomurska regija, poleg koroške in osrednjeslovenske, vodilna (tabela 1). Incidenčna stopnja je v tej regiji rastle do leta 2011, ko je bila s 306,7 primeri na 100.000 prebivalcev zabeležena tudi najvišja incidenčna stopnja te regije, nato je upadla. Vrh incidenčne stopnje pomurske regije sovpada z vrhom slovenskega povprečja (slika 1). V zadnjih desetih letih je po umrljivostni stopnji na drugem mestu za spodnjeposavsko regijo, v zadnjih petih letih pa na tretjem mestu. Umrljivostna stopnja je bila v stalnem porastu do leta 2005, ko je z 78,5 primeri na 100.000 prebivalcev dosegla svoj vrh, nato je nekoliko upadla in ni presegla vrednosti izpred leta 2005 (slika 2) (5).



**Slika 1.** Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard) raka prostate na 100.000 prebivalcev v Sloveniji in Pomurju od leta 1997 do 2016.

**Tabela 1.** Starostno standardizirana incidenčna stopnja (slovenski standard) raka prostate na 100.000 prebivalcev v obdobju 2006–2016 in 2011–2016 po statističnih regijah v Sloveniji.

Regija	2006–2016	2011–2016
Pomurska regija	205	230
Podravska regija	131	133
Koroška regija	157	168
Savinjska regija	113	112
Zasavska regija	102	94,1
Spodnjeposavska regija	145	149
Jugovzhodna Slovenija	151	147
Osrednjeslovenska regija	154	159
Gorenjska regija	148	155
Notranjsko-kraška regija	140	147
Goriška regija	135	149
Obalno-kraška regija	118	129

**Slika 2.** Starostno standardizirana incidenčna in umrljivostna stopnja (slovenski standard) raka prostate na 100.000 prebivalcev v Pomurju od leta 1997 do 2016.

Ko primerjamo incidenco raka prostate vseh stadijev pri moških med letoma 1997 in 2016, opazimo, da je delež omejenega stadija v Pomurju višji kot v slovenskem povprečju, delež razširjenega, razsejanega in neznanega raka pa nižji. Temu trendu sledijo tudi deleži po posameznih občinah Pomurja z izjemo Gornje Radgone in Lendave, ki imata v primerjavi s Slovenijo nekoliko višji delež razsejanega raka prostate (tabela 2) (5).

Incidenca omejenega stadija raka prostate je v Pomurju v primerjavi s slovenskim povprečjem večja v vseh starostnih

skupinah. Enako velja za razsejan in razširjen stadij bolezni, kjer je v skoraj vseh starostnih skupinah incidenca v Pomurju manjša (tabela 3) (5).

V Pomurju se je med letoma 2007 in 2016 v primerjavi z obdobjem med letoma 1997 in 2006 povečal delež novoodkritega omejenega stadija raka prostate v vseh starostnih obdobjih. V mlajših starostnih skupinah se je povečal v večji meri kot v starejših. Delež razširjenega stadija raka prostate se je zmanjšal v skoraj vseh starostnih skupinah razen v starostni skupini med 60 in 69 let. V starejših starostnih skupinah se

**Tabela 2.** Delež stadijev pri potrjeni diagnozi raka prostate v Sloveniji in Pomurju med letoma 1997 in 2016.

	Slovenija	Pomurje	Gornja Radgona	Lendava	Ljutomer	Murska Sobota
Omejen	65,5 %	73,6 %	73,1 %	72,0 %	74,3 %	74,1 %
Razširjen	20,6 %	15,2 %	16,6 %	13,7 %	16,0 %	15,1 %
Razsejan	8,0 %	7,6 %	8,6 %	10,2 %	5,6 %	6,9 %
Neznan	5,8 %	3,6 %	1,7 %	4,0 %	4,1 %	3,9 %

**Tabela 3.** Delež stadijev pri potrjeni diagnozi raka prostate v Sloveniji in Pomurju po starostnih skupinah med letoma 1997 in 2016.

Starostne skupine (leta)	Slovenija		Pomurje		Starostne skupine (leta)	Slovenija		Pomurje		
	Omejen stadij		Razsejan stadij			Razširjen stadij		Neznan stadij		
0-39	0,0 %	0,0 %	0-39	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
40-49	0,6 %	0,8 %	40-49	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	0,1 %	
50-59	8,1 %	9,5 %	50-59	0,7 %	0,6 %	0,7 %	0,6 %	0,6 %	0,6 %	
60-69	24,8 %	26,9 %	60-69	2,3 %	2,1 %	2,3 %	2,1 %	2,1 %	2,1 %	
70-79	25,1 %	27,7 %	70-79	3,1 %	3,3 %	3,1 %	3,1 %	3,3 %	3,3 %	
80+	6,9 %	8,6 %	80+	1,8 %	1,6 %	1,8 %	1,8 %	1,6 %	1,6 %	
	Razširjen stadij		Neznan stadij							
0-39	0,0 %	0,0 %	0-39	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
40-49	0,2 %	0,2 %	40-49	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	
50-59	2,9 %	2,1 %	50-59	0,2 %	0,1 %	0,2 %	0,2 %	0,1 %	0,1 %	
60-69	8,9 %	5,9 %	60-69	1,2 %	0,4 %	1,2 %	1,2 %	0,4 %	0,4 %	
70-79	7,1 %	5,6 %	70-79	2,5 %	1,4 %	2,5 %	2,5 %	1,4 %	1,4 %	
80+	1,5 %	1,4 %	80+	1,9 %	1,7 %	1,9 %	1,9 %	1,7 %	1,7 %	

je zmanjšal v večji meri kot v mlajših. Delež razsejanega stadija raka prostate se je zmanjšal v vseh starostnih skupinah. V starejših generacijah se je zmanjšal v večji meri kot v mlajših (tabela 4) (5).

V vseh regijah v Sloveniji je viden trend rasti predpisovanja zdravil za BHP. Med letoma 2014 in 2018 je imelo Pomurje najmanjši odstotek oz. DDD predpisanih zdravil za zdravljenje BHP med vsemi regijami. V letih od 2014 do 2018 so prva tri mesta v najvišjem odstotku/DDD predpi-

sanih zdravil zasedla obalno-kraška, jugovzhodna in goriška regija (26–30).

Glede na razširjenost dejavnikov tveganja za razvoj rakavega obolenja je bilo Pomurje v letu 2014 med vsemi regijami po stopnji čezmerne hranjenosti na zadnjem mestu in na drugem mestu po stopnji debelosti. Regija je bila na tretjem mestu, za zasavsko in notranjsko-kraško, po najmanjši stopnji telesno aktivnih prebivalcev glede na priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) ter prav tako na tretjem

**Tabela 4.** Delež stadijev pri potrjeni diagnozi raka prostate v Pomurju po starostnih skupinah med letoma 1997 in 2006 ter 2007 in 2016.

<b>Pomurje</b>			
1997–2006		2007–2016	
Omejen stadij		Omejen stadij	
0–39	0,0 %	0–39	0,0 %
40–49	0,6 %	40–49	0,9 %
50–59	7,6 %	50–59	10,3 %
60–69	19,0 %	60–69	30,3 %
70–79	25,9 %	70–79	28,5 %
80+	8,4 %	80+	8,7 %
1997–2006		2007–2016	
Razširjen stadij		Razširjen stadij	
0–39	0,0 %	0–39	0,0 %
40–49	0,0 %	40–49	0,2 %
50–59	2,2 %	50–59	2,0 %
60–69	5,8 %	60–69	6,0 %
70–79	8,2 %	70–79	4,5 %
80+	2,8 %	80+	0,9 %
1997–2006		2007–2016	
Razsejan stadij		Razsejan stadij	
0–39	0,0 %	0–39	0,0 %
40–49	0,2 %	40–49	0,0 %
50–59	0,9 %	50–59	0,4 %
60–69	2,2 %	60–69	2,1 %
70–79	3,7 %	70–79	3,1 %
80+	2,4 %	80+	1,3 %



mestu, za zasavsko in goriško, po najmanjši stopnji zadostne telesne aktivnosti glede na priporočila SZO. Po pogostosti zadostnega uživanja sadja in zelenjave dnevno je bila nad slovenskim povprečjem. Glede na stopnjo kadilcev je bila nad slovenskim povprečjem in je zasedala tretje mesto. Po stopnji visoko tvegane pitja je bila pod slovenskim povprečjem, stopnja tveganih pivcev pa je bila enaka kot v slovenskem povprečju (25).

## RAZPRAVA

V zadnjem času sta incidenca in umrljivost raka prostate v večini držav v fazi uravnovešenja ali v upadu. V teh državah je to posledica opuščanja rutinskega PSA-testiranja (incidenca) ter izboljšanja postopkov zdravljenja (umrljivost). Naraščajoč trend incidenčne stopnje je značilen zgoj za Kitajsko, Tajsko in Bolgarijo, naraščajoč trend umrljivostne stopnje pa za Bolgarijo, Ukrajino in Tajsko (6). V zadnjem desetletju je incidenčna stopnja raka prostate v Sloveniji v porastu. To je posledica širše rabe PSA-testa pri zdravih moških in ne kakšnega novega dejavnika tveganja, saj je od leta 2013 do leta 2016 število testov s 50 tisoč narastlo na 80 tisoč (31, 32). Do prehodnega povišanja incidence raka je prišlo tudi po uvedbi Državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki (program SVIT), ko je bilo mogoče zaznati porast raka debelega črevesa in danke, čemur je šele čez nekaj časa sledil upad (31). V zadnjih petih letih je tako kot pri večini ostalih držav incidenčna stopnja raka prostate v Sloveniji v fazi uravnovešenja. Tudi umrljivostna stopnja v Sloveniji sledi trendu večine ostalih držav, saj je od leta 2003 v upadu, kar je lahko posledica tako večjega PSA-testiranja kot tudi izboljšanja postopkov zdravljenja. Trend incidenčne in umrljivostne stopnje je v pomurski regiji enak kot v slovenskem povprečju (5). Visoka incidenčna stopnja raka prosta-

te v Pomurju je lahko posledica velikega števila PSA-testiranj v regiji. Glede na raziskavo Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije v letu 2016 je imela pomurska zdravstvena regija enega izmed najnižjih odstotkov ljudi, ki meritve PSA nikoli niso opravili, in visok odstotek ljudi, ki so v zadnjih 12 mesecih PSA-testiranje opravili (33).

Ob tem se postavlja vprašanje o upravičenosti uvedbe presejanja za ugotavljanje raka prostate. Za vzpostavitev presejanja v državi morajo obstajati dokazi o učinkovitosti, prednosti presejanja morajo odtehtati tveganja ter samo presejanje mora biti stroškovno učinkovito. Če so vsi trije pogoji izpolnjeni, so potrebne dodatne raziskave o uveljavitvi presejanja v vsaki državi. Zavedati se je treba tudi posledic, ki jih vsako presejanje prinese (7). Velika evropska randomizirana raziskava za presejanje raka prostate – ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) potrjuje učinkovitost presejanja za ugotavljanje raka prostate na zmanjšanje umrljivosti (34). Slednje so opazili tudi v Združenem kraljestvu in ZDA, kjer sta se zaradi opuščanja PSA-testiranja umrljivost in delež napredovalih oblik raka povečali (35). Da PSA-testiranje zmanjša umrljivost, ne moremo z gotovostjo trditi, saj tega v nasprotju z dognanji ERSPC-raziskave sistematični pregled petih randomiziranih raziskav ni dokazal (36). Večina tumorjev na prostati ni nevarnih. Odkrivanje takšnih oblik lahko povzroča nepotrebno zaskrbljenost, bolečino in stres zaradi testiranja ali nadaljnega diagnosticiranja. Prihaja lahko do prediagnosticiranja in nepotrebnega zdravljenja ter s tem povezanih neželenih učinkov. Težavo predstavlja tudi možnost pojava lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov (7, 37). PSA-testiranje ima poleg že omenjenih omejitev tudi nizko specifičnost in ne omogoča razlikovanja med bolj in manj agresivnimi tumorji (38). V zvezi s stroškovno učinkovitostjo bi bila v nekaterih bogatejših

državah uveljavitev PSA-presejanja že mogoča, pri manj razvitih pa bi bila pred uvedbo potrebna prioritizacija nekaterih zdravstvenih ukrepov (7). Zaradi omenjenih omejitev je pred uvedbo presejanja potrebnih še več velikih randomiziranih raziskav na področju prednosti in tveganja presejanja, ki pa so časovno in stroškovno zelo potratne (7, 34). Kljub temu se spodbuja, da se tistim, ki si testiranja v klinični praksi želijo, PSA-testiranje tudi opravi (34). K zmanjšanju tveganja ob presejanju bodo zagotovo prispevale nove tehnologije, kot je npr. uvedba multiparametričnega MR-slikanja pred biopsijo prostate. Trenutno se priporoča zgolj individualno testiranje za PSA, in sicer za tiste z dejavniki tveganja (starost, družinska obremenjenost, povečana prostornina prostate ipd.). Za vse bolnike z nižjim stadijem raka prostate in visoko pričakovano življenjsko dobo se priporoča aktivno spremljanje bolezni z rednimi PSA-kontrolami, digitorektalnim pregledom in multiparametričnim MR-slikanjem pred morebitno biopsijo (35).

Razloge za večjo incidenčno stopnjo raka prostate v Pomurju lahko pripisujemo tudi veliki razširjenosti nekaterih dejavnikov tveganja nezdravega življenjskega sloga (npr. debelost, pomanjkanje redne telesne dejavnosti in kajenje) (24, 25). Na razvoj raka prostate namreč vplivajo določeni dejavniki življenjskega sloga (8, 9, 10).

Po stopnji debelosti je Pomurje med vsemi regijami v Sloveniji na drugem mestu (24, 25). Eden izmed možnih rizičnih dejavnikov za pojav raka prostate, še posebej za pojav napredovalih oblik bolezni, je presnovni sindrom (11). Obvezen diagnostični kriterij za to bolezen je povečan obseg pasu (v Evropi: moški  $\geq 94$  cm in ženske  $\geq 80$  cm). Poleg obveznega morajo biti izpolnjeni trije od naslednjih kriterijev: povečana količina trigliceridov v serumu ( $\geq 1,7$  mmol/L), pomembno znižana vrednost varovalnega holesterola v lipoproteinu z visoko gostoto (angl. *high density lipo-*

*protein*, HDL) ( $< 1,03$  mmol/L pri moških in  $< 1,29$  mmol/L pri ženskah), povečana količina sladkorja v krvi na tešče ( $> 5,6$  mmol/L) ali diagnosticirana sladkorna bolezen tipa 2 in zvišan krvni tlak ( $\geq 130$  mm Hg sistolični in  $\geq 85$  mm Hg diastolični). Omenjeni kriteriji so izpolnjeni tudi v primeru normalnih vrednosti in jemanja specifičnega zdravljenja zanje (npr. statini, antihipertenzivi ipd.) (39). Ker preostali kriteriji presnovnega sindroma razen povišanega krvnega tlaka posamično s pojavom bolezni niso povezani, je možno, da samo skupek kriterijev (preko vnetja, inzulinske rezistence, visceralnega maščevja in hormonskih sprememb) vpliva na razvoj bolezni (11). O obsegu vpliva debelosti na razvoj raka prostate so sicer mnenja deljena (9, 40). Določeno vlogo v razvoju raka prostate naj bi imela tudi prehrana, vendar se je večina dosedanjih raziskav osredotočila zgolj na povezavo z uživanjem določenih vrst živil (10). Svetovni sklad za raziskovanje raka (World Cancer Research Fund) med vsemi živili, ki naj bi vplivala na pojav raka prostate, največji vpliv pripisuje mlečnim izdelkom in izdelkom z veliko vsebnostjo kalcija ter nizki plazemski koncentraciji alfa tokoferola (vrsta vitamina E) in selena. Treba je poudariti, da za to obstajajo zgolj omejeni dokazi, ki namigujejo na možno povezavo med temi živili oz. pomanjkanjem teh živil in večjo verjetnostjo za pojav raka prostate (9). Za vsa v nadaljevanju naštetá živila obstajajo zgolj omejeni dokazi, na podlagi katerih ni mogoče z gotovostjo sklepati o povezavi med uživanjem določenega živila in pojavom raka prostate (9). Nekatere raziskave namigujejo, da imajo večjo verjetnost za razvoj napredovalih in agresivnejših oblik bolezni tisti, ki uživajo predelano rdeče meso, jajca in nasičene maščobne kisline živalskega izvora (8, 41). Z zmanjšanjem verjetnosti razvoja napredovale oblike bolezni je ugodno povezano uživanje rib z visoko vsebnostjo dolgoverižnih maščobnih kislin  $\omega$ -3, uživanje paradižnika (likopeni), mašč-

čob rastlinskega izvora in nekaterih vrst zelenjave (cvetača, zelje, kodrolistni ohrovt itd.) (8). Peščica raziskav je dokazala ugoden vpliv kombinacije granatnega jabolka, zelenega čaja, brokolija in kurkume na izboljšanje kinetike PSA pri moških na aktivnem opazovanju ter ugoden vpliv soje, likopenov, seleno in koencima Q10 na izboljšanje vrednosti PSA pri bolnikih po radioterapiji in radikalni prostatektomiji (10). O neposrednem vplivu kave, zelenega čaja, dodatkov seleno k prehrani, soje (izoflavoni) in ravnovesja črvesne flore so sicer mnenja deljena (8, 42, 43). Zaradi kompleksnosti narave vpliva prehrane in telesne dejavnosti ter počasnega napredovanja raka prostate je težko meriti dolgoročne in klinično pomembne spremembe. Težavo predstavljajo tudi raziskave s slabo kakovostjo, velika variabilnost v metodologiji in neskladni rezultati. Za razjasnitev pojmov na tem področju bodo v prihodnosti potrebne velike, dobro oblikovane randomizirane raziskave s kliničnimi izidi (10).

Po najmanjši stopnji telesno aktivnih prebivalcev in najmanjši stopnji zadostne telesne dejavnosti glede na priporočila SZO je Pomurje med vsemi regijami v Sloveniji na tretjem mestu (25, 26). Zdi se, da telesna dejavnost zmanjša tveganje za pojav raka prostate oz. njegovih napredovalih oblik ter izboljša umrljivost in izid zdravljenja bolezni, čeprav rezultati številnih raziskav niso enotni (12, 14, 44). Telesna dejavnost ima pomembno vlogo tudi pri vzdrževanju zdrave telesne mase in pri preprečevanju razvoja telesne mase in pri preprečevanju razvoja debelosti, ki je povezana z večjim tveganjem za pojav agresivnejših oblik raka prostate (9, 44). Zaradi ugodnega vpliva telesne dejavnosti na različne vidike zdravja in verjetnega vpliva na preprečevanje razvoja rakavega obolenja se telesna dejavnost in zdrav način življenja spodbujata kot preventivna ukrepa za preprečevanje pojava raka prostate (14).

Po stopnji kadilcev je Pomurje med vsemi regijami v Sloveniji na tretjem mestu.

(24, 25). Abstinenca od kajenja je lahko pomemben dejavnik pri preprečevanju bolezni (13). Večina raziskav nakazuje na večjo pojavnost agresivnih oblik raka prostate pri kadilcih in bivših kadilcih ter slabšo prognozo še deset let po prenehanju kajenja. Kajenje je prav tako povezano z večjo verjetnostjo za ponovitev raka prostate po radikalni prostatektomiji in radioterapiji (14).

V Pomurju je v primerjavi s slovenskim povprečjem večji delež omejenega stadija bolezni; delež razširjenega, razsejanega in neznanega raka pa je nižji (5). Eden izmed mogočih razlogov je visok odstotek PSA-testiranj te regije ter posledično večje odkrivanje zgodnjih oblik raka (33, 35). Drug razlog je lahko v manjšem vplivu zgoraj omenjenih dejavnikov tveganja nezdravega življenjskega sloga na pojav napredovalih oblik raka prostate.

Glede na rezultate metaanalize iz leta 2016, ki potrjujejo vpliv BHP na večje tveganje za razvoj raka prostate, ter glede na dejstvo, da je incidenčna stopnja raka prostate v Pomurju najvišja, je presenetljiv podatek, da je odstotek predpisanih zdravil za zdravljenje BHP najnižji prav v tej regiji (26–30). Za zdravljenje blagih do zmernih simptomov BHP zadnje čase vse večjo pozornost dobivajo fitoterapevtiki, kot so: ekstrakt bučnih semen, sojina semena (izoflavoni), brusnice, žagolistna palma ipd. (20, 21). Nekaj predkliničnih in kliničnih raziskav je pokazalo, da so bučna semena učinkovita pri lajšanju simptomov spodnjih sečil pri BHP, vendar bodo za potrditev teh dognanj potrebne nadaljnje klinične raziskave (22, 23). Poraba mešanega rastlinskega in bučnega olja je statistično najvišja prav na vzhodu Slovenije (45). Slednje je potrdila tudi raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije 2016, kjer je imela prekmurska regija enega izmed najvišjih odstotkov ljudi, ki rastlinska olja (bučno, sončnično itd.) uživajo dnevno ali tedensko (33).

Leta 2012 je Evropska agencija za zdravila potrdila uporabo vrtno buče (lat. *Cucurbita pepo*) za lajšanje simptomov spodnjih sečil zaradi BHP. Ni zadostnih dokazov, ki bi podprli njeno uporabo kot uveljavljen način zdravljenja, zato ostaja to zgolj verjeten način zdravljenja (46). Treba se je zavedati, da niso vsi fitoterapevtiki varni in brez stranskih učinkov (21). Vsa ta dognanja bo treba podkrepiti s sistematičnimi preglednimi in večjimi potrditvenimi raziskavami, saj je bila do sedaj večina raziskav predkliničnih ali pilotnih (47).

## ZAKLJUČEK

Zaradi staranja populacije predstavlja rak prostate veliko javnozdravstveno težavo. Incidenca in umrljivost raka prostate je v večini držav v fazi uravnovešenja ali v upadu, kar je posledica opuščanja rutinskega PSA-testiranja (incidenca) ter izboljšanja postopkov zdravljenja (umrljivost). Zaradi širše rabe PSA-testa v zadnjem desetletju je incidenčna stopnja raka prostate v Sloveniji v porastu, a se je trend rasti v zadnjih petih letih uravnovesil. Visoka incidenčna stopnja pomurske regije je posledica visoke stopnje testiranja za PSA

v tej regiji. Glede na to, da razvoj raka prostate povezujejo tudi z nekaterimi dejavniki nezdravega življenjskega sloga, je možno, da k razvoju te bolezni prispevajo tudi visoka stopnja debelosti, visoka stopnja kadilcev ter nizka stopnja telesne dejavnosti v tej regiji. Zanimivo bi bilo raziskati tudi, ali je nižja stopnja predpisovanja zdravil za BHP v regiji morebiti povezana z visoko stopnjo uživanja bučnega olja. Evropska agencija za zdravila je namreč potrdila uporabo vrtno buče za lajšanje simptomov spodnjih sečil zaradi BHP. Trenutno se zaradi številnih omejitev rutinsko PSA-presejanje ne priporoča. Uvedba rutinskega presejalnega programa v zdravstveni sistem je odvisna od nadaljnjih raziskav, ki bodo podale na dokazih temelječe usmeritve. Morda bo za znižanje tveganja presejanja odločilna uvedba novih tehnologij. Ker se dejavniki življenjskega sloga, kot so kajenje, prehranjevanje in telesna nedejavnost, povezujejo z razvojem presnovnega sindroma, to vse skupaj pa prav tako doprinese k razvoju raka prostate, bi med javnozdravstvene ukrepe veljalo umestiti možnosti individualno naravnanih ukrepov klinične prehrane in telesne dejavnosti.

**LITERATURA**

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol*. 2019; 10 (2): 63–89.
2. Benafif S, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer. *Br Med Bull*. 2016; 120 (1): 75–89.
3. Fitzmaurice C. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: A systematic analysis for the global burden of disease study. *Jama Oncol*. 2019; 5 (12): 1749–68.
4. Globocan: Cancer today [internet]. Lyon: Global cancer observatory; 2020 [citirano 2020 Apr 20]. Dosegljivo na: <https://gco.iarc.fr/>
5. Zadnik V, Primic Zakelj M, Lokar K, et al. Cancer burden in Slovenia with the time trends analysis. *Radiol Oncol*. 2017; 51 (1): 47–55.
6. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2020; 77 (1): 53–4.
7. Lonnberg S, Škerija M, Malila N, et al. Cancer screening: policy recommendations on governance, organization and evaluation of cancer screening. *Cancon*. 2015; 51 (8): 950–68.
8. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, et al. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol*. 2017; 35 (6): 867–74.
9. WCRF/AICR: Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective [internet]. London: World Cancer Research Fund/American Institute For Cancer Research; 2018 [citirano 2020 Avg 15]. Dosegljivo na: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-cancer-report.pdf>
10. Hackshaw-McGeagh LE, Perry RE, Leach VA, et al. A systematic review of dietary, nutritional, and physical activity interventions for the prevention of prostate cancer progression and mortality. *Cancer Causes Control*. 2015; 26 (11): 1521–50.
11. Gacci M, Russo G, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017; 20 (2): 146–55.
12. Liu Y, Hu F, Li D, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2011; 60 (5): 1029–44.
13. Sawada N. Risk and preventive factors for prostate cancer in Japan: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC). *J Epidemiol*. 2017; 27 (1): 2–7.
14. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: A systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology. *Eur Urol Focus*. 2019; 5 (5): 756–87.
15. NIH: Understanding Prostate Changes: A Health Guide for Men [internet]. Maryland: National Institutes of Health [citirano 2020 Apr 17]. Dosegljivo na: <https://www.cancer.gov/types/prostate/understanding-prostate-changes>
16. Jagodič K. Bolezni prostate in urinska inkontinenca. *Farmaceutski vestnik*. 2015; 66 (2): 202–8.
17. Lorenzo G, JR Hughes T, Dominguez-Frojan P, et al. Computer simulations suggest that prostate enlargement due to benign prostatic hyperplasia mechanically impedes prostate cancer growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116 (4): 1152–61.
18. Miah S, Catto J. BPH and prostate cancer risk. *Indian J Urol*. 2014; 30 (2): 214–18.
19. Dai X, Fang X, Ma Y, et al. Benign prostatic hyperplasia and the risk of prostate cancer and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 2016; 95 (18): e3493.
20. Nemr E, El Helou E, Mjaess G, et al. Prospective multicenter open-label one-arm trial investigating a pumpkin seed, isoflavonoids, and cranberry mix in lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia: A pilot study. *Adv Urol*. 2020; 2020: 6325490.
21. Kim SW. Phytotherapy: emerging therapeutic option in urologic disease. *Transl Androl Urol*. 2012; 1 (3): 181–91.
22. Damiano R, Cai T, Fornara P, et al. The role of Cucurbita pepo in the management of patients affected by lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A narrative review. *Arch Ital Urol Androl*. 2016; 88 (2): 136–43.
23. Leibbrand M, Siefer S, Schön C, et al. Effects of an oil-free hydroethanolic pumpkin seed extract on symptom frequency and severity in men with benign prostatic hyperplasia: A pilot study in humans. *J Med Food*. 2018; 22 (6): 551–9.
24. NIJZ: Zdravje v občini – Dejavniki tveganja za zdravje [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016 [citirano 2020 Apr 20]. Dosegljivo na: <http://obcine.nijz.si/Default.aspx?leto=2019>

25. NIJZ: Podatkovni portal – Determinante zdravja [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019 [citirano 2020 Apr 20]. Dosegljivo na: [https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal?px\\_language=sl&px\\_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=26903611-df17-4da3-b57a-75cadd34eb8c](https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal?px_language=sl&px_db=NIJZ%20podatkovni%20portal&rxid=26903611-df17-4da3-b57a-75cadd34eb8c)
26. Kostnapfel T, Albreht T, eds. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2018 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2019. [citirano 2020 Apr 20]. p. 118. Dostopno na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_zdravil\\_2018\\_0.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2018_0.pdf)
27. Kostnapfel T, Albreht T, eds. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji v letu 2017 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018. [citirano 2020 Apr 20]. p. 153. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/publikacija\\_final\\_230718.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/publikacija_final_230718.pdf)
28. Kostnapfel T, Albreht T, eds. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2016 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2017. [citirano 2020 Apr 20]. p. 122. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_zdravil\\_2016\\_290617\\_zadnja.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2016_290617_zadnja.pdf)
29. Kostnapfel T, Albreht T, eds. Poraba zdravil v Sloveniji v letu 2015 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2016. [citirano 2020 Apr 20]. p. 121. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_zdravil\\_2015\\_181016.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2015_181016.pdf)
30. Rihtar TK, Albreht T, eds. Poraba ambulantno predpisanih zdravil v Sloveniji 2014 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2015 [citirano 2020 Apr 20]. p. 114. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba\\_zdravil\\_2015\\_181016.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/poraba_zdravil_2015_181016.pdf)
31. Zadnik V, Gašljevič G, Hočevar M, et al. Rak v Sloveniji 2016 [internet]. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka. Register raka Republike Slovenije; 2019 [citirano 2020 Apr 21]. p. 100. Dosegljivo na: [https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP\\_2016.pdf](https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/RRS/LP_2016.pdf)
32. Računsko sodišče Republike Slovenije. Revizijsko poročilo: Obravnava problematike raka prostate [internet]. Ljubljana: Računsko sodišče Republike Slovenije; 2017 [citirano 2020 Apr 21]. p. 79. Dosegljivo na: <http://www.dub.si/wp-content/uploads/2018/10/Revizija-obravnava-raka-prostate.pdf>
33. Vinko M, Kofol Bric TK, Korošec A, et al., eds. Kako skrbimo za zdravje? Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije 2016 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2018. [citirano 2020 Apr 28]. p. 87. Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/kako\\_skrbimo\\_za\\_zdravje\\_splet\\_3007\\_koncna.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/kako_skrbimo_za_zdravje_splet_3007_koncna.pdf)
34. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. The European randomized study of screening for prostate cancer – Prostate cancer mortality at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384 (9959): 2027–35.
35. Van Poppel H, Chapple C, Montorsi F, et al. PSA screening for prostate cancer [internet]. Arnhem: European Association of Urology; 2019 [citirano 2020 Apr 21]. Dosegljivo na: [http://epad.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU\\_policy-briefing\\_PSA.pdf](http://epad.uroweb.org/wp-content/uploads/EAU_policy-briefing_PSA.pdf)
36. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018; 362: k3519.
37. SIARC: Evropski Kodeks Proti Raku: Zakaj ni priporočljivo izvajati presejalnih pregledov za raka prostate? [internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016 [citirano 2020 Apr 22]. Dosegljivo na: <https://cancer-code-europe.iaarc.fr/index.php/sl/12-nasvetov/presejanje/kljucne-tocke-o-presejalnih-programih-za-odkrivanje-raka/4203-zakaj-ni-priporocljivo-izvajati-presejalnih-pregledov-za-raka-prostate>
38. Perez-Rambla C, Puchades-Carrasco L, Garcia-Flores M, et al. Non-invasive urinary metabolomic profiling discriminates prostate cancer from benign prostatic hyperplasia. *Metabolomics*. 2017; 13 (5): 52.
39. International Diabetes Federation: IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome [internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2006 [citirano 2020 Aug 15]. Dosegljivo na: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
40. Harrison S, Tilling K, Turner EL, et al. Systematic review and meta-analysis of the associations between body mass index, prostate cancer, advanced prostate cancer, and prostate-specific antigen. *Cancer Causes Control*. 2020; 31 (5): 431–49.
41. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, et al. Egg, red meat, and poultry intake and risk of lethal prostate cancer in the prostate-specific antigen-era: incidence and survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4 (12): 2110–21.
42. Massari F, Mollica V, Di Nunno V, et al. The human microbiota and prostate cancer: Friend or foe? *Cancers*. 2019; 11 (4): 459.
43. Benke IN, Leitzmann MF, Behrens G, et al. Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta analysis. *Ann Oncol*. 2018; 29 (5): 1154–79.
44. Pernar CH, Ebot EM, Pettersson A, et al. A prospective study of the association between physical activity and risk of prostate cancer defined by clinical features and TMPRSS2:ERG. *Eur Urol*. 2019; 76 (1): 33–40.

45. Blenkuš MG, Gregorič M, Tivadar B, et al. Prehrambene navade odraslih prebivalcev Slovenije z vidika varovanja zdravja [internet]. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2009 [citirano 2020 Apr 25]. p. 161 Dosegljivo na: [https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/prehrambene\\_navade\\_odraslih\\_prebivalcev\\_slo\\_z\\_vidika\\_varovanja\\_zdravja.pdf](https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/prehrambene_navade_odraslih_prebivalcev_slo_z_vidika_varovanja_zdravja.pdf)
46. EMA: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on Cucurbitapepo L., semen [internet]. London: European Medicines Agency; 2012 [citirano 2020 Apr 20]. Dosegljivo na: [https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-cucurbita-pepo-l-semen\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/final-assessment-report-cucurbita-pepo-l-semen_en.pdf)
47. Vahlensieck W, Theurer C, Pfitzer E, et al. Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. Urol Int. 2015; 94 (3): 286–95.

Prispelo 29. 5. 2020