

# Le cancer de la prostate et les biomarqueurs de pré-diagnostiques et traitement

Haboubacar ELHADJI YAOU MOUSSA, Sara Y. HOUNGUE, Callinice CAPO-CHICHI D.

## ABSTRACT

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique chez les hommes, en particulier de plus de 50 ans dans le monde entier et son incidence ne cesse d'augmenter. Il est déclenché par une instabilité du génome ou des modifications épigénétiques impactant les gènes et les protéines de réparation de l'ADN et de suppression des tumeurs. Dans les pays africains, peu de données sont disponibles sur le cancer de la prostate et la perte des exons du gène BRCA1 est impliquée dans l'initiation tumorale. C'est dans ce contexte que nous écrivons cette revue dans le but d'évaluer l'association entre l'instabilité du gène BRCA1 chez les patients atteints d'un cancer de la prostate et de mettre en évidence certains traitements nutritionnels disponibles. Les hommes atteints d'un cancer de la prostate présentent généralement des symptômes de dysfonctionnements physiologiques tels que la nycturie, un mauvais débit urinaire, des troubles de l'érection et des hématuries.

Mots clés : Biomarqueur, Cancer, Prostate, nutrition

## Introduction

Le cancer est à l'origine de près de 10 millions de décès en 2020 au monde [1]. Chaque année, l'Afrique enregistre environ 1,1 million de nouveaux cas de cancer et jusqu'à 700 000 décès des suites de cette maladie [1]. Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans le monde et risque de dépasser celle des maladies infectieuses en Afrique au cours des deux prochaines décennies [2]. Le cancer de la prostate reste la principale cause de morbidité et de mortalité chez les hommes en Afrique subsaharienne [3]. Sa genèse est liée à plusieurs sources comme les facteurs génétiques, les antécédents familiaux, l'environnement, etc. Bien que la génétique soit un facteur de risque majeur connue pour cette maladie, des modifications épigénétiques peuvent aussi être à l'origine du cancer de la prostate.

## 1. Les Perturbateurs d'exposition environnementale

Parmi les facteurs de risque du cancer de la prostate, outre les personnes âgées (de 60 à plus), les facteurs nutritionnels et génétiques (familiaux et ethniques), les perturbateurs d'exposition environnementale sont à considérer.

### 1.1 Bisphénol A

Le bisphénol A (BPA), comme le diéthylstilbestrol (DES), est un œstrogène synthétique, capable d'imiter et d'interférer avec les récepteurs hormonaux.

Ainsi, la prostate est hormono-dépendante, classiquement avec les androgènes, mais le contrôle des œstrogènes par le développement normal et tumoral de la prostate est étayé par de nombreuses données. L'exposition fœtale ou périnatale au BPA ou au DES chez les rongeurs, est associée chez l'adulte à une hyperplasie de la prostate ou des lésions pré-malignes [4]. Cette exposition périnatale au BPA, comme l'estradiol, augmente la susceptibilité à développer un cancer de la prostate spontanément ou après un deuxième contact oestrogénique [4]. Il a été démontré que les lignées cellulaires cancéreuses sont devenues sensibles au BPA, activant la prolifération via une mutation du récepteur des androgènes [5].

### **1.2 Chlordécone**

Une étude cas-témoin réalisée aux Antilles françaises, a rapporté les facteurs de risque d'exposition chronique au chlordécone, un pesticide organochloré oestrogénique dans le développement du cancer de la prostate [6]. Le chlordécone ou képone a été largement utilisé de 1973 à 1993 dans la culture du bananier. Il persistera dans les eaux souterraines pendant plusieurs décennies. Chez l'homme, cette étude a permis de démontrer statistiquement la relation entre l'exposition au chlordécone et le risque de cancer de la prostate.

### **1.3 Pesticides**

L'exposition professionnelle aux pesticides a été associée à un risque accru de cancer de la prostate [7], pour les applicateurs privés (agriculteurs) et commerciaux dans l'étude sur la santé agricole. Koutros et ses collaborateurs ont observé des augmentations significatives du risque de cancer agressif de la prostate associé à 4 insecticides : le fonofos (organophosphate), le malathion (organophosphate), le terbufos (organophosphate) et l'aldrine (organochloré) en Iowa et en Caroline du Nord [7]. Les insecticides organochlorés sont des perturbateurs endocriniens qui s'accumulent dans le tissu adipeux, fournissant une perturbation endocrinienne continue qui peut augmenter le risque de cancer de la prostate [8].

## **2. Effets des moléculaires alimentaires sur le développement du cancer de la prostate**

Les facteurs diététiques peuvent jouer un rôle essentiel dans le développement du cancer de la prostate. Plusieurs études sur les immigrants se déplaçant des pays en développement (zones à faible risque) vers les pays industrialisés (risque plus élevé), ont montré comment le passage à un mode de vie a induit une évolution vers une incidence accrue du cancer de la prostate. Par exemple, Chu et ses collaborateurs [9] ont rapporté que par rapport à ceux d'Afrique, le taux d'incidence du cancer de la prostate chez les Afro-Américains était jusqu'à 40 fois supérieur. Ce qui suggère que les facteurs environnementaux jouent un rôle important. Il existe de

multiples preuves que certains aliments sont associés à un risque plus élevé, tandis que d'autres sont même protecteurs.

## 2.1 Graisses animales et huiles végétales

Parmi les aliments à risque, une consommation excessive de graisses animales peut jouer un rôle dans l'apparition du cancer de la prostate. Ce lien a été mis en évidence par des études cas-témoins et par des études rétrospectives [10]. Une consommation excessive de graisses saturées accélère le risque de rechute du cancer de la prostate après une prostatectomie [11], alors qu'un apport énergétique élevé de 10 % de graisses saturées peut réduire le taux de PSA chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate. L'apport d'acides gras insaturés, en particulier les acides gras -6 provenant en grande partie d'huiles végétales, est également associé à un risque élevé de cancer de la prostate [11]. Inversement, l'apport d'acides gras -3 provenant principalement de poisson est associé à un risque réduit de cancer de la prostate [12].

## 2.2 Produits laitiers

Une étude de cohorte menée en France a mis en évidence une relation entre le calcium d'origine laitière et le risque de cancer de la prostate, dans laquelle la teneur en calcium du lait aggrave le risque de cancer de la prostate [13]. A noter que d'autres études épidémiologiques et cas-témoins ont montré une corrélation positive entre un apport élevé en calcium et le risque de développer un cancer de la prostate [14].

## 2.3 Vitamines et minéraux

### Vitamine D

Une relation inverse a été observée entre la lumière solaire ou l'exposition aux UVB (rayons ultraviolets) et l'incidence du cancer de la prostate [15], suggérant qu'une carence en vitamine D pourrait augmenter le développement du risque de cancer de la prostate [16]. De même, des découvertes ont été faites par Barnett et Beer [17] qui ont constaté que les personnes vivant dans les pays « ensoleillés » étaient moins à risque de développer un cancer solide secondaire après un mélanome par rapport aux personnes vivant dans les pays « moins ensoleillés ».

### Vitamine E

Pour la vitamine E, une étude de prévention menée par Heinonen et ses collaborateurs (Heinonen et al., 1998) ont montré que l'apport alimentaire de 50 mg/j de tocophérol (une forme de vitamine E) réduisait de 32 % le risque de développer un cancer de la prostate. Les tocophérols présents dans la vitamine E sont à la fois de puissants antioxydants cellulaires et ont des propriétés anticancéreuses [18].

Pour les micronutriments minéraux, seule la supplémentation en sélénium peut réduire significativement (63%) l'incidence du cancer de la prostate [19].

#### Folate et vitamine B12

Une faible teneur en folate et en vitamine B12 peut entraîner une méthylation altérée et le développement d'un cancer, car ces vitamines essentielles participent à la méthylation, à la synthèse et à la réparation de l'ADN [20]. Des études *in vitro* [21], *in vivo* [22] et des études génétiques [23] sur le cancer de la prostate ont montré le rôle du folate dans le développement d'une forme agressive de cancer de la prostate. De plus, une concentration sérique élevée de folate a été associée à une prolifération accrue de cellules cancéreuses de la prostate dans certains échantillons de prostate prélevés sur des patients ayant subi une prostatectomie radicale [24].

#### **2.4 Fruits et légumes**

Les fruits et légumes sont une source de micronutriments avec des effets potentiellement bénéfiques dans la prévention du cancer de la prostate. Les micronutriments contenus dans les fruits et légumes comme la tomate, la carotte, la grenade et les oignons auraient des effets antioxydants et antiprolifératifs sur les cellules cancéreuses de la prostate [25].

#### Soja diététique

Une diminution du risque de cancer de la prostate et de plusieurs autres cancers a été observée avec la consommation de soja et de thé vert [26]. Les isoflavones du soja ont des propriétés anticancérigènes et inhibent différentes phases de la cancérogenèse [27] et des métastases [28].

#### Tomates et lycopène

Les tomates semblent réduire le risque de cancer de la prostate. Ils contiennent des niveaux élevés de lycopène qui possède de puissantes propriétés antioxydantes ainsi que des effets anticancéreux [29]. Le lycopène agit également sur les récepteurs androgènes et inverse les effets de la dihydrotestostérone et inhibe également la stimulation du facteur de croissance de l'insuline (IGF-I) via Akt et GSK3 $\beta$  et la phosphorylation de la tyrosine de GSK3 [30]. La consommation de produits à base de tomate et la consommation de lycopène étaient toutes deux associées à une diminution du risque de cancer de la prostate [31].

#### **2.5 Thé vert**

Le thé vert contient de puissants polyphénols antioxydants et des catéchines comme le gallate d'épigallocatéchine (EGCG) qui réduisent la croissance des cellules tumorales de la prostate

dans les cultures cellulaires. Cette réduction de la croissance et de la prolifération cellulaires est probablement due à l'arrêt du cycle cellulaire. La littérature rapporte également des preuves d'un effet anti apoptotique des polyphénols du thé vert [32]. Les catéchines présentes dans le thé vert ont des propriétés anticancérigènes et inhibent différentes phases de la cancérogenèse [27] et des métastases [28]. De plus, les polyphénols du thé vert provoquent une réduction des niveaux d'IGF-1 [33].

## **2.6 Consommation d'alcool**

La relation entre la consommation d'alcool et plusieurs types de cancers humains, dont le cancer de la prostate, est depuis longtemps observée [34]. Le fort abus d'alcool ( $> 15$  g d'éthanol/jour, ou plus de trois verres par jour de vin, le liqueur ou la bière) peut être un facteur de risque possible de cancer de la prostate et d'autres cancers [35].

## **2.7 Café**

La consommation de café a été inversement associée à un risque accru de cancer de la prostate. Des études observationnelles et certaines études animales ont révélé une association entre la consommation de café à long terme et l'amélioration du métabolisme du glucose ainsi que la sécrétion d'insuline [36].

Une vaste étude prospective a démontré que la consommation de café était faiblement inversement associée au risque global de cancer de la prostate, alors qu'elle réduisait significativement le risque de cancer de la prostate mortel et avancé lorsque les gros buveurs de café sont comparés à celui qui boit moins de café [37].

## **2.8 Fumer de la cigarette**

Les expositions actives et passives à la fumée de cigarette sont considérées comme cancérogènes pour de nombreux cancers humains [38]. L'association entre le tabagisme et le risque de cancer de la prostate peut avoir une base hormonale ou génétique. Par exemple, les hommes fumeurs ont généralement des niveaux plus élevés d'hormones sexuelles circulantes, ce qui peut augmenter le risque de cancer de la prostate ou contribuer à la progression du cancer [39]. D'autre part, des polymorphismes fonctionnels dans les gènes impliqués dans le métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'un des produits chimiques cancérogènes de la fumée de cigarette [38], peuvent affecter l'apparition et la progression du cancer [3].

## **3. Stratégie de diagnostic**

Il existe plusieurs biomarqueurs identifiés pour le dépistage du Cancer de la prostate.

### **3.1 Les biomarqueurs utilisés dans le dépistage du cancer de la prostate**

Il existe plusieurs biomarqueurs identifiés pour le dépistage du CaP [40, 41] (Table 1), le plus répandu et le plus largement adopté étant l'antigène prostatique spécifique (PSA), qui a été approuvé par la Food and Drug Administration [42] des États-Unis en 1986. Le dépistage du PSA a eu un impact important sur les tendances de l'incidence et de la mortalité du CaP et de sa l'adoption généralisée a été scrutée depuis sa découverte il y a 40 ans [43, 44]. Bien que le dépistage du PSA ait semblé très bénéfique, la question se pose de savoir s'il améliorait la survie ou détectait simplement une CaP plus précoce et peut être insignifiante, entraînant un sur-traitement. Des données récentes de l'US Preventative Services Task Force (USPSTF) ont rapporté des preuves que le dépistage du PSA offre un avantage potentiel de réduction du risque de décès par CaP chez les hommes âgés de 55 à 69 ans [45]. Des biomarqueurs supplémentaires se sont développés récemment, par exemple l'indice de santé de la prostate (PHI) a été approuvé par la FDA. Le PHI est un test sanguin de diagnostic qui associe le PSA libre et total et le 2-isoforme pro-PSA (p2PSA). Le test PHI est destiné à réduire le nombre de biopsies de prostate inutiles chez les hommes testés PSA [46]. De plus, Verma et ses collaborateurs en 2014 [47] et Sebastianelli et ses collaborateurs en 2019 [48] ont tous deux suggéré que la densité de PSA pourrait être utilisée pour réduire les biopsies inutiles après avoir déterminé que le marqueur était significatif pour la détection de PCa agressif. De même, Prostate Cancer Antigen-3 (PCA3) est un biomarqueur urinaire connu pour le cancer de la prostate. Il s'agit d'un ARNm non codant et spécifique de la prostate qui est fortement surexprimé dans 95 % des cellules CaP. La nature non invasive du test urinaire PCA3 rend le test PCA3 attractif pour les cliniciens, lui conférant une supériorité sur plusieurs biomarqueurs alternatifs avec une spécificité similaire ou supérieure [49], le 4Kscore a montré une supériorité par rapport au PSA dans le diagnostic du CaP indolent versus agressif . Malgré ces nouvelles avancées, le PSA reste actuellement l'étalon-or international pour le dépistage et la surveillance.

**Tableau 1:** Dépistage et biomarqueurs prédictifs dans le cancer de la prostate [50].

Biomarqueur	Type de marqueur	Echantillons	Utilitaire	Approuvé par la FDA (Année)
Antigène spécifique de la prostate (PSA)	Protéine	Sang	Bx initial/Surveillance	Oui
Indice de santé de la prostate (ISP)	Protéine	Sang	Bx initial/Surveillance	Oui
Test de 4kcore	Protéine	Sang	Bx initial/Surveillance	Non
Antigène 3 du cancer de la prostate (PCA3)	ARNm	Urine	Répéter Bx	Oui
Select MDx (DLX1/HOX6)	mARN	Urine	Bx initial	Non
Score Mi-Prostate (TMPRSS2-ERG)	mARN	Urine	Bx initial	Non
ExoDx	ARNm	Urine	Bx initial	Non
ConfirmMDx (Epigenetics Panal)	Protéine	Issue	Répéter Bx	Non

### **3.2 Diagnostic clinique**

Chez un homme ayant une symptomatologie du bas appareil urinaire, le bilan de première intention comprend : [51]

- ✓ Un interrogatoire avec une évaluation des troubles fonctionnels urinaires par le score IPSS (*International Prostate Symptom Score*);
- ✓ un toucher rectal afin de rechercher une augmentation de volume de la glande (le toucher rectal ne permet pas de connaître précisément son volume);
- ✓ un dosage du PSA sérique total (*prostate specific antigen* ou antigène spécifique de la prostate) ;
- ✓ un examen des urines (bandelette urinaire, culot urinaire, examen cyto-bactériologique des urines ou ECBU) qui permet de rechercher une hématurie, une leucocyturie, une infection urinaire. Il est utilisé pour éliminer un diagnostic différentiel.

### **3.3 L'examen de confirmation de diagnostic du cancer de la prostate**

Pour confirmer le diagnostic du cancer de la prostate, plusieurs examens utilisés sont : Les biopsies prostatiques et l'examen anatomopathologique des tissus biopsiés, l'imagerie par résonnance magnétique, la tomodensitométrie ou scanner à rayons X, et la scintigraphie osseuse (lorsque le risque d'évolution du cancer de la prostate est important).

### **3.4 Classement histopathologique du Cancer de la prostate**

Le score de Gleason (GS) est le résultat de la somme des grades les plus courants et les plus élevés dans le matériel de biopsie et des modèles les plus courants dans les prostatectomies radicales. La nouvelle classification a fourni une stratification plus précise des tumeurs dans le but de simplifier le nombre de catégories de classement et de réduire le surtraitement des CaP indolents [52]. Le groupe de grade 1 se compose de GS 6 ou inférieur (cancer de bas grade) ; le groupe de grade 2 se compose de GS  $3 + 4 = 7$  (niveau moyen cancer); le groupe de grade 3 comprend GS  $4 + 3 = 7$  (cancer de grade moyen) ; le groupe de grade 4 se compose de GS 8 (cancer de haut grade) et le groupe de grade 5 se compose de GS 9 à 10 (cancer de haut grade) [52]. Le système Gleason reste un outil pronostique essentiel dans la gestion contemporaine du CaP. Son importance l'a conduit à être utilisé comme métrique de corrélation pour évaluer de nouvelles stratégies diagnostiques et pronostiques [53].

## **4. Stratégie de traitement par la médecine moderne**

Étant donné que le cancer de la prostate se développe souvent très lentement, certains hommes (en particulier ceux qui sont plus âgés ou qui ont d'autres problèmes de santé graves) qui en sont atteints pourraient ne jamais avoir besoin de traitement. Au lieu de cela, leurs médecins

peuvent recommander observation (appelé quelques fois attente vigilante) ou surveillance active.

On peut tenter de guérir le cancer de la prostate à travers différents types des Chirurgies dont la principale est la prostatectomie radicale. La cryothérapie peut aussi être utilisée pour geler et tuer les cellules cancéreuses de la prostate. Dans le même sens, l'utilisation de la radiothérapie est possible pour tuer les cellules cancéreuses. De plus la réduction des niveaux d'hormones mâles dans le corps, ou de les empêcher à alimenter les cellules cancéreuses de la prostate peut être réalisée par hormonothérapie. Aussi, Immunothérapie nous permet d'utiliser le vaccin contre le cancer comme : Sipuleucel-T (Provenge) pour stimuler le système immunitaire et l'aider à attaquer les cellules cancéreuses de la prostate.

## **5. Stratégie de traitement par la phytothérapie**

Les médicaments à base de plantes, qui sont de plus en plus utilisés dans le traitement du cancer, représentent un riche pool d'entités chimiques nouvelles et bioactives pour le développement d'agents chimiothérapeutiques, dont beaucoup présentent des profils d'effets secondaires et de toxicité favorables par rapport aux agents chimiothérapeutiques conventionnels. [54]. En ce sens, les extraits de plantes à potentiel anti-cancer de la prostate les plus remarquables appartiennent aux familles des Annonaceae, Apocynaceae, Asteraceae, Combretaceae, Euphorbiaceae, Fabaceae, Lamiaceae, Malvaceae, Phyllanthaceae, Poaceae, Rutaceae, Solanaceae et Zingiberaceae.

## **6. Stratégie de traitement par la nutrition**

L'alimentation joue un rôle sur notre santé. Adopter un régime alimentaire sain et équilibré permet de lutter contre beaucoup de maladies et de cancers et renforce notre système immunitaire. La consommation régulière de fruits et légumes riches en antioxydants et en vitamines permet de lutter contre l'inflammation. D'autres molécules qui les composent préviennent aussi les cancers ou accentuent la mort des cellules cancéreuses (apoptose). Dans le cas du cancer de la prostate, certains aliments sont à privilégier et d'autres à éviter.

Les aliments à risque sont constitués d'acide gras saturés aussi appelés "mauvaises graisses". On retrouve notamment des produits laitiers, de la viande rouge et de la charcuterie. Il faut aussi faire attention aux produits contenant des acides gras polyinsaturés riches en oméga 6 qui agressent la prostate comme les différentes huiles (pépin de raisin, noix, maïs, soja, tournesol, etc.

Les aliments à favoriser ont différentes propriétés agissant sur la prostate pour la protéger ou lutter contre le cancer. Sont identifiés : les légumes crucifères, les poissons gras, les huiles

végétales, la tomate, le thé vert, le curcuma, les aliments à base de soja, l'avocat, les graines de courges et l'eau. Nous pouvons aussi consommer des produits contenant du sélénium qui offrirait un effet protecteur. Il s'agit d'un minéral qui se trouve surtout dans les céréales entières comme le riz, le blé et les noix [55].

## **Conclusion**

Le cancer de la prostate est une affection fréquente tardivement diagnostiquée. Les facteurs de risque de cancer de la prostate bien établis sont l'âge avancé, les facteurs génétiques (antécédent familiaux, l'hérédité, l'origine ethnique) et épigénétiques (réaction chimique, facteurs environnementaux, etc). D'autres facteurs positivement associés au cancer de la prostate comprennent l'alimentation (consommation accrue de graisses animales saturées et de viande rouge, consommation réduite de fruits, de légumes, de vitamines et de café), l'obésité et la sédentarité, l'inflammation, les infections et exposition aux rayonnements ionisants.

Le cancer de la prostate est une maladie multifactorielle, car il englobe non seulement des facteurs génétiques et biologiques, mais également des facteurs environnementaux et personnels liés au mode de vie.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Santé, O.M.d.l. *Cancer*. 2022; Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Rotimi, S.O., O.A. Rotimi, and B. Salhia, *A Review of Cancer Genetics and Genomics Studies in Africa*. *Frontiers in Oncology*, 2021. **10**(3239).
3. Lozano, P., et al., *U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews*, in *Lipid Screening in Childhood for Detection of Multifactorial Dyslipidemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force*. 2016, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).
4. Gangkak, G., et al., *Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in prostate and clinical correlation in men with benign prostatic hyperplasia*. *Investig Clin Urol*, 2017. **58**(2): p. 117-126.
5. Fenichel, P., N. Chevalier, and F. Brucker-Davis. *Bisphenol A: an endocrine and metabolic disruptor*. in *Annales d'endocrinologie*. 2013. Elsevier.
6. Multigner, L., et al., *Chlordecone exposure and risk of prostate cancer*. *Journal of clinical oncology*, 2010. **28**(21): p. 3457-3462.
7. Koutros, S., et al., *Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study*. *American journal of epidemiology*, 2013. **177**(1): p. 59-74.
8. Benzi, R., et al., *Cooperativity flows and shear-bandings: a statistical field theory approach*. *Soft Matter*, 2016. **12**(2): p. 514-30.
9. Chu, L.W., et al., *Prostate cancer incidence rates in Africa*. *Prostate cancer*, 2011. **2011**.
10. Grosman, H., et al., *Complex relationship between sex hormones, insulin resistance and leptin in men with and without prostatic disease*. *Aging Male*, 2016. **19**(1): p. 40-5.
11. Bourke, L., et al., *Lifestyle changes for improving disease-specific quality of life in sedentary men on long-term androgen-deprivation therapy for advanced prostate cancer: a randomised controlled trial*. *European urology*, 2014. **65**(5): p. 865-872.
12. Desgrandchamps, F. and L. Bastien, *Nutrition, dietary supplements and prostate cancer*. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*, 2010. **20**(8): p. 560-565.
13. Diallo, A., et al., *Associations between fruit, vegetable and legume intakes and prostate cancer risk: results from the prospective Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort*. *Br J Nutr*, 2016. **115**(9): p. 1579-85.
14. Raimondi, S., et al., *Diet and prostate cancer risk with specific focus on dairy products and dietary calcium: a case-control study*. *The Prostate*, 2010. **70**(10): p. 1054-1065.
15. Mullins, J.K. and S. Loeb. *Environmental exposures and prostate cancer*. in *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2012. Elsevier.
16. Bonjour, J.P., T. Chevalley, and P. Fardellone, *Calcium intake and vitamin D metabolism and action, in healthy conditions and in prostate cancer*. *Br J Nutr*, 2007. **97**(4): p. 611-6.
17. Barnett, C.M. and T.M. Beer, *Prostate cancer and vitamin D: what does the evidence really suggest?* *Urologic Clinics*, 2011. **38**(3): p. 333-342.
18. Shang, Y., et al., *Vasectomy and prostate cancer risk: a meta-analysis of cohort studies*. *Sci Rep*, 2015. **5**: p. 9920.
19. Elmets, C.A., et al., *Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Natl Cancer Inst*, 2010. **102**(24): p. 1835-44.
20. Seo, J.E., et al., *Mechanistic Evaluation of Black Cohosh Extract-Induced Genotoxicity in Human Cells*. *Toxicol Sci*, 2021. **182**(1): p. 96-106.

21. F Petersen, L., et al., *Elevated physiological levels of folic acid can increase in vitro growth and invasiveness of prostate cancer cells*. 2012.
22. Bistulfi, G., et al., *Dietary folate deficiency blocks prostate cancer progression in the TRAMP model*. Cancer Prevention Research, 2011. **4**(11): p. 1825-1834.
23. Guo, S., et al., *The protective effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism against prostate cancer risk: Evidence from 23 case-control studies*. Gene, 2015. **565**(1): p. 90-95.
24. Sun, F.V., Q.F. Hu, and G.W. Xia, [Roles of folate metabolism in prostate cancer]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2015. **21**(7): p. 659-62.
25. Naiki-Ito, A., et al., *Ellagic acid, a component of pomegranate fruit juice, suppresses androgen-dependent prostate carcinogenesis via induction of apoptosis*. Prostate, 2015. **75**(2): p. 151-60.
26. Vahabzadeh, Z., et al., *Aerobic training and hydroalcoholic extracts of green tea improve pro-oxidant-antioxidant balance and histopathological score in the N-methyl-N-nitrosourea-induced prostate cancer model of rat*. Excli j, 2020. **19**: p. 762-772.
27. Singh, M., et al., *Tea polyphenols induce apoptosis through mitochondrial pathway and by inhibiting nuclear factor-kappaB and Akt activation in human cervical cancer cells*. Oncol Res, 2011. **19**(6): p. 245-57.
28. Banerjee, S., et al., *Multi-targeted therapy of cancer by genistein*. Cancer Lett, 2008. **269**(2): p. 226-42.
29. Costa-Rodrigues, J., O. Pinho, and P.R.R. Monteiro, *Can lycopene be considered an effective protection against cardiovascular disease?* Food Chem, 2018. **245**: p. 1148-1153.
30. Liu, X., et al., *Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells*. Carcinogenesis, 2008. **29**(4): p. 816-823.
31. Giovannucci, E., et al., *Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study*. International journal of cancer, 2007. **121**(7): p. 1571-1578.
32. Thakur, V.S., K. Gupta, and S. Gupta, *Green tea polyphenols increase p53 transcriptional activity and acetylation by suppressing class I histone deacetylases*. International journal of oncology, 2012. **41**(1): p. 353-361.
33. Shukla, S., et al., *Apigenin attenuates insulin-like growth factor-I signaling in an autochthonous mouse prostate cancer model*. Pharm Res, 2012. **29**(6): p. 1506-17.
34. Pernar, C.H., et al., *The Epidemiology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018. **8**(12).
35. Rizos, C., et al., *Alcohol consumption and prostate cancer: a mini review*. Exp Oncol, 2010. **32**(2): p. 66-70.
36. Ludwig, I.A., et al., *Coffee: biochemistry and potential impact on health*. Food Funct, 2014. **5**(8): p. 1695-717.
37. Chen, X., et al., 2020.
38. Tsugane, S., [Tobacco smoking and cancer risk: epidemiological evidence]. Nihon Rinsho, 2013. **71**(3): p. 390-6.
39. Islami, F., et al., *A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies*. Eur Urol, 2014. **66**(6): p. 1054-64.
40. Couñago, F., et al., *Clinical Applications of Molecular Biomarkers in Prostate Cancer*. Cancers (Basel), 2020. **12**(6).

41. Munteanu, V.C., et al., *PSA Based Biomarkers, Imagistic Techniques and Combined Tests for a Better Diagnostic of Localized Prostate Cancer*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(10).
42. FDA, U., *FDA grants accelerated approval to rucaparib for BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer* (2020).
43. Rao, A.R., H.G. Motiwala, and O.M. Karim, *The discovery of prostate-specific antigen*. BJU Int, 2008. **101**(1): p. 5-10.
44. Ahmad, S., et al. *AGEs, RAGEs and s-RAGE; friend or foe for cancer*. in *Seminars in cancer biology*. 2018. Elsevier.
45. Kim, I.E., Jr., et al., *Abrogation of survival disparity between Black and White individuals after the USPSTF's 2012 prostate-specific antigen-based prostate cancer screening recommendation*. Cancer, 2020. **126**(23): p. 5114-5123.
46. Lepor, A., W.J. Catalona, and S. Loeb, *The Prostate Health Index: Its Utility in Prostate Cancer Detection*. Urol Clin North Am, 2016. **43**(1): p. 1-6.
47. Verma, A., et al., *PSA density improves prediction of prostate cancer*. Can J Urol, 2014. **21**(3): p. 7312-21.
48. Sebastianelli, A., et al., *The role of prostate-specific antigen density in men with low-risk prostate cancer suitable for active surveillance: results of a prospective observational study*. Prostate Int, 2019. **7**(4): p. 139-142.
49. Cui, Y., et al., *Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 25776.
50. McNevin, C.S.B., A.-M.; McDermott, R.; Finn, S.P., *Diagnostic Strategies for Treatment Selection in Advanced Prostate Cancer*. 2021.
51. Voigt, J.D., et al., *The Kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact*. Prostate, 2014. **74**(3): p. 250-9.
52. Rao, V., et al., *Validation of the WHO 2016 new Gleason score of prostatic carcinoma*. Urol Ann, 2018. **10**(3): p. 324-329.
53. Saxby, H., C. Mikropoulos, and S. Boussios, *An Update on the Prognostic and Predictive Serum Biomarkers in Metastatic Prostate Cancer*. Diagnostics (Basel), 2020. **10**(8).
54. Choi, Y.J., et al., *SH003 induces apoptosis of DU145 prostate cancer cells by inhibiting ERK-involved pathway*. BMC Complement Altern Med, 2016. **16**(1): p. 507.
55. Santé, T. *9 aliments pour une prostate en bonne santé*. 2021; Available from: <https://www.topsante.com/nutrition-et-recettes/les-bons-aliments/aliments-prendre-soin-prostate-640791>.