

Prostat kanseri önlenbilir mi?

Can prostate cancer be prevented?

Dr. İlkan Yüksel, Dr. Mustafa Kaplan

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Edirne

ÖZET

Prostat kanseri yapılan epidemiyolojik araştırmalar sonucunda ülkemizde akciğer kanserinden sonra ikinci sıraya yerleştiği görülmektedir. Prostat kanseri insidansın yüksek olması ve tedavi seçeneklerinin morbidite ve maliyetlerinin fazla olması prostat kanserini önleme çalışmalarını popüler hale getirmiştir. Prostat karsinogeneziyle ilgili mekanizmalara ortaya kondukları prostat kanserini önlemede değişik ajanların faydalı olabileceği fikri ortaya atılmıştır. 5 alfa redüktaz inhibitörleri ve östrojen reseptör antagonistleriyle başarılı sonuçlar ortaya konmasına rağmen NSAİİ, selenyum, vitamin D, likopenin başarısı açısından kesin bir yargıya varabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, önleme, 5 alfa redüktaz inhibitörleri, östrojen reseptör antagonistleri, selenyum, vitamin E, likopen, vitamin D, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, yeşil çay

İletişim (✉): mustafakaplan99@yahoo.com

Prostat kanseri dünya sağlığı üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkekler arasında en sık tanısı konan kanser prostat kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde ise ikinci sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde epidemiyolojik anlamda ilk çalışma İzmir'de yapılmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri, akciğer, mesane, malign melanom dışı deri kanserlerinden sonra en sık görülen 5. kanser olarak bulunmuştur (2). Ancak Temmuz 2008 - Haziran 2009 tarihleri arasında 1 yıl süreyle Türkiye'de 12 ilde yapılan "Prostat Kanseri İnsidans Çalışması" sonuçları bize en güncel bilgileri vermektedir. Çalışmanın açıklanan sonuçlarına göre; prostat kanserinde belirgin artış olduğu, prostat kanserinin erkeklerde akciğer kanserinden sonra 2. sıraya yerleştiği ve mesane kanserinin üstüne çıktığı görülmüştür (3).

İnsidansın yüksek olması ve tedavi seçeneklerinin morbidite ve maliyetlerinin fazla olması prostat kanserini önleme çalışmalarını gündeme getirmiştir.

5 alfa redüktaz enzimi inhibitörleri

Prostat kanseri gelişiminde androjenlerin yeri günümüzde bilinmektedir. Dihidrotestesteron (DHT) prostat içerisinde androjen reseptörlerine çok daha yüksek bir afinite ile bağlanırlar. Testesteron, 5 alfa redüktaz enzimi (5αR) etkisi ile DHT'ye dönüşür. 5αR'ın 2 izoenzimi

ABSTRACT

The result of epidemiologic researchs shows us prostat cancer is the second common cancer after lung cancer. Because of high incidence of prostat cancer, morbitities of treatment options and high costs, prevention of prostat cancer become popular. After explaining the mechanisms of prostat carcinogenez, the idea of some agents can be usefull to prevent prostat cancer is suggested. Succesfull results get from the resarch with 5 alfa reductase and estrogen receptor antagonists, but the resarchs with nonsteroidal antiinflamatory drugs, selenium, vitamin D, lycopene can't give us absolute results, so we need more researchs with these agents.

Key words: prostate cancer, prevention, 5 alfa reductase inhibitor, estrogen receptor antagonists, selenium, vitamin E, lycopene, vitamin D, nonsteroidal antiinflamatory drugs, green tea

mevcuttur. Tip 1 5αR cilt ve karaciğerde yoğun bulunmaktadır. Tip 2 5αR ise bunlara ilaveten prostat epiteli ve genital dokularda bulunur.

Finasterid, 5αR'ın kompetitif ve spesifik inhibitörüdür. Benign prostat hiperplazisi (BPH) tedavisinde önerilen doz olan 5 mg'lık doz serum DHT düzeyini %70, prostatik DHT düzeyini %90 oranında düşürür (4). Dutasterid diğer bir 5αR inhibitörüdür. Ancak finasteridten farklı olarak hem tip 1 hem de tip 2 5αR enzimini inhibe eder. Finasterid DHT aktivitesinin %67-76'sını suprese ederken, dutasterid %90-94 oranında suprese etmektedir.

Prostat kanserini finasterid ile önleme çalışması (PCPT)

Finasteridin prostat kanserini önlemeye yönelik etkisini araştıran PCPT çalışması 1993 yılında başlatıldı. Finasteridin intraprostatik DHT düzeyini düşürerek prostat kanserini önleyeceği düşünülerek PCPT çalışması ortaya kondu. Bu çalışma prospektif, randomize, kör ve plasebo kontrollü bir çalışma olarak tasarlanmıştır (5).

Ellibeş yaş üzerinde, rektal muayenesi normal, PSA düzeyi 3.0 ng/ml ya da altında olan 18882 erkek 7 yıl süreyle günde 5mg finasterid veya plasebo almak üzere randomize edildiler. Çalışma süresince kontrollerde muayenesi anormal veya PSA > 4.0 ng/ml olanlara ve çalışma sonunda her olguya prostat biyopsisi yapıldı.

PCPT çalışmasıyla ortaya konan sonuçlar:

1. Prostat kanseri prevelansı plasebo grubunda %24,4, finasterid grubunda ise %18,4 idi. (%24,8 azalma görüldü)
2. Gleason skoru 7-10 olan kanserler finasterid grubunda %6,4 iken plasebo grubunda %5,1'de kaldı.
3. Finasterid grubunda seksüel yan etkiler daha fazla görüldü.
4. Finasterid grubunda üriner semptomlarda azalma görüldü.
5. Finasterid grubunda çalışma sonunda prostat hacmi plasebo grubundan %25 daha küçük bulundu.

PCPT çalışmasının sonucunda özetle finasteridin prostat kanseri gelişme riskini düşürdüğü ancak yüksek dereceli kanser saptanması olasılığını arttırdığı görülmüştür.

PCPT çalışmasının sonucu olarak finasteridin gerçekten prostat kanserini önlemede yararlı bir ajan mı olduğu sorusunu akıllara getirdi. Çünkü Gleason skoru 6 olan hastaların metastaz ve kansere bağlı ölüm riskinin düşük olması finasterid kullanımının sorgulanmasına neden oldu. Ancak görüldü ki yeni tanı konan hastalarda bu grup büyük bir yer kaplamaktaydı ve bu hastalara aktif izlem yapmaktansa çoğunlukla tedavi tercih edilmekteydi. Finasteridin özellikle bu gruptaki kanser insidansını düşürdüğü göz önünde bulundurulursa, hasta anksiyetesi, maliyet ve morbidite açısından finasterid kullanımının faydası olduğu göz ardı edilmemelidir.

PCPT verilerinde yüksek dereceli hastalıkta artış olması bu çalışmanın sonuçlarını değerlendirirken akıllara takılan ikinci soru oldu. Bunun aşağıdaki nedenlere bağlı olabileceği düşünülmektedir.

1. Androjen yokluğuna bağlı histolojik değişikliklerin yüksek dereceli kanseri taklit etmesine,
2. Finasteridin düşük dereceli kanserleri inhibe etmesine,
3. Finasteridin yüksek dereceli kanserleri indüklemesine,
4. Finasteride bağlı hacim küçülmesi ile biyopsi örneklenmesinin daha iyi yapılması ve yüksek dereceli tümörlerin daha az olasılıkla gözden kaçırılmasına bağlı olabilir.

Çalışmanın başka bir sonucu ise yan etkiler açısından değerlendirildiğinde finasterid grubunda jinekomasti, libido kaybı ve erektil disfonksiyon plasebo grubuna oranla daha fazla olmasındı. Bunun yanında finasterid

Tablo 1. 5-alfa reduktaz inhibitörü kullanmanın prostat kanseri gelişimini önlemedeki avantaj ve dezavantajları

AVANTAJLAR	DEZAVANTAJLAR
Prostat kanseri gelişim riskinde %23-%30 oranında azalma	Maliyet
HGPIN oranında %20 azalma	Gleason skoru yüksek kanser riskinde artış?
BPH semptomlarında, akut üriner retansiyon riskinde ve cerrahi gerekliliğinde azalma	Artmış seksüel yan etkiler

grubunda plasebo grubuna oranla belirgin bir şekilde alt üriner sistem semptomlarında iyileşme ortaya konmuştur.

Sonuç olarak; prostat kanseri gelişiminin önlenmesini isteyen ve alt üriner sistem semptomları olan riskli bireylere, ilacın yan etkileri de anlatılarak finasterid önerilebilir.

Prostat kanser gelişiminin dutasterid ile azaltılması (REDUCE) çalışması

REDUCE çalışması, günlük 0,5 mg dutasteridin prostat kanserini önlemede etkinliğini değerlendiren 4 yıllık uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışma dutasteridin biyopsi ile yakalanabilir prostat kanseri riskini

“Prostat kanserinin insidansı yüksek olması nedeniyle prostat kanserini önleme çalışmaları popüler hale gelmiştir.”

azaltacağı hipotezinden yola çıkılarak ortaya konmuştur (6).

Çalışmaya 50-75 yaş arasında PSA düzeyi 2.5-10 ng/ml arasında değişen ve son 6 ayda negatif prostat biyopsisi (6-12 kor) olan bireyler dahil edilmiştir. IPSS>25 olanlar, prostat hacmi>80 cc olanlar, prostat biyopsi sonucunda prostat kanseri, atipik asiner proliferasyon ya da yüksek dereceli PIN olanlar çalışmanın dışında tutulmuşlardır.

Randomizasyon sonrası hastalar 6 ayda bir PSA kontrolüne alınmış ve hastalara 2. ve 4. yıllarda TRUS eşliğinde prostat biyopsisi yapılmıştır. Bunun dışında hastalara klinik endikasyon olduğunda da prostat biyopsisi yapılması planlanmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda dutasterid;

- Biyopsi ile saptanabilir prostat kanserini %23 azaltmıştır.
- 4 yılda yüksek dereceli tümörlerde önemli artışa neden olmamıştır.
- BPH semptomlarını olumlu etkilemiştir.
- İyi tolere edilmiştir.

PCPT ve REDUCE çalışmaları 5αR inhibitörlerinin prostat kanseri gelişme riskini azaltmada kullanılabileceğini gösteren birbiri ile uyumlu iki çalışmadır. Minimal toksisite ile hem prostat kanseri riski azalmakta hem de BPH'ya bağlı belirtilerde düzelleme sağlanmaktadır. Bu ajanların daha özgürce kullanılabileceği yönünde görüşler artarken yaygın kullanımın getireceği maliyet yükü ve yan etkileri göz ardı edilmemelidir. Yüksek riskli kişilerde iyi bir bilgilendirme sonrasında kullanılması daha akılcı gibi görünmektedir (Tablo 1).

Selenyum ve vitamin e kanser önleme çalışması (SELECT)

Bu çalışma selenyum, vitamin E veya her ikisinin kombine kullanımının prostat kanserini önleme üzerindeki etkinliğini gösteren bir çalışmadır. Hastalar selenyum, vitamin E ve her ikisinin kombine verildiği ve plasebo olmak üzere dört gruba randomize edilmişlerdir (7).

Afro-Amerikalılarda 50 yaş ve üzeri, beyaz Amerikalılarda 55 yaş ve üzeri toplam 35553 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. PSA değerinin 4 ng/mg'dan düşük olması ve parmakla rektal muayenede prostat kanseri şüphesi olmaması çalışmaya dahil edilme kriteri olarak seçilmiştir.

Ortalama 5,5 yıllık takip süresinin ardından selenyum, vitamin E ve kombine kullanımın prostat kanseri gelişimi üzerine anlamlı etkileri olmadığı gösterilmiştir. Çalışmanın takip süresinin ortalama 7 yıl planlanmasına karşın, bu süre zarfında gelen veriler doğrultusunda ajanların yararının olmadığı ve çalışmaya ek süre eklemenin gereksiz olduğuna karar verilerek çalışma sonlandırılmıştır.

“PCPT ve REDUCE çalışmalarında 5αR inhibitörlerinin yüksek riskli kişilerde iyi bilgilendirme sonucu kullanılması bir seçenek olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir.”

Likopen

Domates ve domates ürünleri; folat, Vitamin C (Vit-C), potasyum ve karotenoidlerin zengin kaynaklarıdır ve yanı sıra Vitamin E (Vit-E), Vitamin A (Vit-A), flavonoidler ve fitosteroidleri içerir. Likopen domates ve domates ürünlerindeki en bol karotenoiddir ve kırmızı renkten sorumludur (8). Bununla birlikte potent bir antioksidandır (9) ve antikarsinogenik özellikleri vardır (10). Likopenin antikarsinogenik etkisinin birkaç mekanizma ile olduğu düşünülmektedir. Birincisi, hücre döngüsünün G0-G1 evresinde kanseröz hücrelerin proliferasyonunu inhibe ettiği görülmüştür (11). Başka bir mekanizma ise, lipoproteinler ve DNA dahil önemli hücrel biyomolekülleri koruyarak karsinogenezi önlemesidir (12). Likopen'in lipofilik özelliği çok fazladır ve biyoyararlanımı; domates püresi, sosu veya pizza gibi yağlı ürünlerle pişirilip tüketildiğinde artar (13,14). Bu nedenle biyolojik etkisi; spesifik yiyecek kaynağı ve hazırlama yöntemine göre değişebilir (15).

Likopen ve domates ürünleri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma 1995'te Giovanucci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada haftalık 1,5 porsiyondan daha az yiyenler ile 10 porsiyondan daha fazla yiyen erkekler arasında karşılaştırma yaparak prostat kanseri gelişme riskinin %35 azaldığını gösterilmiştir (16). Bu etkinin, primer olarak domateste bulunan likopen ile ilişkili olabileceği ortaya düşünülmüştür.

“5αR inhibitörü ve toremifenin kombine kullanımının tek kullanımlarından daha iyi sonuç vereceği düşünülmektedir.”

Vaka kontrollü bir çalışmada (17) prostat kanseri olmayan 246 erkekle, prostat kanseri olan 320 erkeğin diyet alışkanlıklarını kıyaslamıştır. Prostat kanseri olan olgularda pişirilmiş domatesin anlamlı şekilde daha az tüketildiği, çiğ domatesin ise daha az alındığı kaydedilmiştir. Araştırmacılar ayda 8 defadan 16'ya kadar artan pişmiş domates tüketiminin, %15 düzeyinde azalmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Bir başka prospektif çalışmada ise domates ve domates ürünlerinin prostat kanseriyle olan ilişkisinin araştırılmasından sonuç olarak kuvvetli bir ilişki bulunamamıştır (18).

Literatür bilgilerinin değerlendirilmesi sonucunda likopenin (domates ve domates ürünleri) prostat kanserine karşı kesin bir koruyucu olduğu söylenemez. Bunu destekleyen çalışmalar olmasına rağmen, yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vitamin-D

Vitamin-D'nin (Vit-D) prostat kanseri hücrelerinin disfonksiyonuna, hücre proliferasyonunun inhibisyonuna, apoptozisin induksiyonuna neden olabileceği yapılan bazı çalışmalar sonrası ortaya konmuştur (19-21).

1990 yılında ilk defa Shwartz ve Hulka tarafından Vit-D eksikliğinin prostat kanseri açısından bir risk faktörü olabileceği ortaya konmuştur. Güneş ışığına maruziyet ile prostat kanseri arasında ters orantı olduğu birkaç çalışmayla ortaya konmuştur (22-24).

Bazı çalışmalar yüksek serum Vit-D düzeylerinin, koruma etkilerine sahip oldukları fikrini desteklemektedir (22-26). Avrupa popülasyonunda yapılan vaka kontrollü bir çalışmada kan Vit-D düzeylerinin prostat kanserini azaltmada bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (27). Son olarak yapılan iki çalışmada Vit-D alımı prostat kanseri riskinin azalması ile ilişkili bulunmamıştır (28,29).

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ)

Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve 2) arazidonik asitten prostaglandin H2 (PGH2) üretiminde hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. PGH2'den prostaglandin sentaz enzimleriyle inflamasyondan sorumlu olan PGE2, PGI2, PGF2, PGD2, ve TXA2 üretilir (30).

Prostaglandinler, doku hasarı ve hipoksisi, apoptozis inhibisyonu, hücre büyümesi, artmış hücre migrasyonu, immun cevabın basılanması ve anjiyogenezin uyarılmasında

rol oynarlar (31). Bir COX-2 inhibitörü olan selokoksibin hücre siklusunun G0-G1 fazını durdurduğu ve tümör büyümesini apoptozisi artırarak yavaşlattığı gösterilmiştir (32,33). COX-2 genin prostat kanseri hücrelerinde aşırı ekspresye olduğu ve malign prostat dokularındaki prostaglandin miktarının benign prostat hiperplazisi (BPH) dokusuna oranla daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir (34). Prostat kanseri ve PIN'de COX-2 ve PGE2 düzeylerinin BPH'lı dokulara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur (35,36). İn vitro NSAİİ'lerin PCa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir (37,38).

Prostat kanseri gelişim izlenen transgenik fare modellerinde, prostat kanseri gelişen farelere oral selektif COX-2 inhibitörü verildiği bir çalışmada prostat karsinogenezinde supresyon izlenmiştir (39).

En az 5 yıldır düzenli aspirin kullanan kişilerin değerlendirildiği kanser engelleme çalışmasında erkeklerde prostat kanseri ve kolon kanserinde anlamlı düşüş izlenmiştir (40). Başka bir çalışmada 8 yıl süreyle haftada en az 2 tablet ve ayda en az 22 tablet aspirin kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (41). Beş yıl süreyle düzenli aspirin veya başka bir NSAİİ kullanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada ise aspirin veya başka bir NSAİİ kullananlarda prostat kanseri gelişim riskinin düşük olduğu gösterilmiştir (42).

Sonuç olarak; NSAİİ'ların birçok kanser tipi için koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren klinik çalışmaların bulunması, prostat kanseri riskini azaltmada NSAİİ'lerin etkisini ortaya koymaktadır.

Östrojen

Östrojen prostat üzerine iki farklı mekanizmayla etki eder. Birincisi; hipofiz bezi üzerinden dolaylı yolla androjen düzeyini azaltarak, ikincisi; spesifik östrojen reseptörleri üzerinden direk etkidir (43).

İnsan prostatında alfa ve beta olmak üzere 2 adet östrojen reseptörü mevcuttur. Prostatta östrojen reseptörü alfa, stromal ve androjen bağımsız bazal hücrelerde bulunur. Bu hücreler proliferasyon kompartmanı olan prostat kök hücrelerini barındırır. Östrojen reseptörü beta androjen bağımlı luminal hücrelerde bulunur. Bu hücreler sınırlı proliferasyon kapasitesine sahiptir (44-47).

“Prostat kanserini önleme amaçlı çalışma yapılan diğer ajanlar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.”

Östradiol alfa ve beta reseptörünü uyarır; alfa reseptörü hücre proliferasyonunu uyarırken, beta reseptörü alfa aktivasyonunu baskılar (48). İntraprostatik östrojenler prostatik karsinogenezinde rol oynamaktadır. Aromataz knock-out farelerde yani aromataz yokluğu nedeniyle lokal olarak östrojen üretemeyen farelerde BPH gelişmesine rağmen prostat kanseri izlenmemektedir (49). Androjenlerin varlığında östradiolün sıçan prostatında karsinogenezi uyardığı gösterilmiştir (50-51).

Östrojen reseptör alfa inhibitörü toremifen prostat kanseri-3 hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Fare prostatı transgenik adenokarsinomu modelinde plasebo grubunun tümünde prostat kanseri gelişirken toremifen alan grupta prostat kanseri oranı %35'te kalmıştır. Yüksek dereceli PIN ise plasebo grubunda bütün farelerde görülmesine karşın, toremifen alan grupta hiç izlenmemiştir. 33 haftalık hayvanlarda tümünde palpabl prostat kanseri tespit edilmiştir ancak toremifen alan hayvanlarda 33 haftanın sonunda %65'inin tümörsüz olduğu saptanmıştır (52).

Çok merkezli, faz 2b, çift kör bir çalışmada prostat biyopsisi sonucu prostat kanseri olmadığı gösterilen yüksek PIN'i olan 514 erkek alınmıştır. Bu hastalar günde tek doz plasebo, 20 mg, 40 mg, 60 mg toremifen olacak şekilde randomize edilmişlerdir. Birinci yıl sonunda ki kanser insidansları karşılaştırıldığında plasebo grubunda %17.4, 20 mg toremifen alanlarda %9.1, 40 mg toremifen alanlarda %14.3, 60 mg toremifen alanlarda %13 olarak bulunmuştur. Toremifen dozları

arasındaki en düşük kanser insidansı 20 mg dozunda bulunmuştur (53). 20 mg ve 60 mg toremifen arasındaki bu anlamlı farklılığın nedeni; toremifenin 20 mg'lık dozda östrojen reseptör alfaya beta oranla daha fazla antagonistik etkiyle bağlanmasıdır (52). İn vitro çalışmalarda da gösterildiği gibi toremifen düşük dozlarda yüksek dozlara oranla alfa reseptör için daha selektif bir antagonisttir (54).

Bu çalışmada hastalar yan etkiler açısından da değerlendirilmiştir. Plasebo ve toremifen alan hastalarda libido kaybı, erektil disfonksiyon, yorgunluk, tromboembolik olay, sıcak basması, bulantı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Toremifenle yapılan bu çalışmaların ışığında prostat karsinogenezinde androjen reseptörlerinin ve östrojen reseptör alfanın birlikte rol alıyor olması göz önünde bulundurulur; 5 α R inhibitörü ve toremifenin kombine kullanımının tek kullanımlarından daha iyi sonuç verileceği düşünülmektedir (55).

Yeşil çay

Yeşil çayın prostat kanserini önlediği fikrinin ortaya atılma nedeni Asya'da yeşil çay tüketiminin fazla olduğu erkeklerde prostat kanseri insidansının düşük seyretmesidir. Yapılan biyokimyasal incelemeler göstermiştir ki yeşil çayda antioksidan etkisi bulunan polifenoller mevcuttur. Yeşil çayda bulunan ve etkisi gösterilen en önemli polifenol epigallocatechin-gallate' dir. İn vitro çalışmalarda hormona duyarlı ve hormona dirençli hücre kültürlerinde epigallocatechin-gallate' nin antiproliferatif etkisi gösterilmiştir (56,57). Ancak ileri evre prostat kanserli hastalarda yeşil çayın etkinliği üzerine yapılan 2 klinik çalışma da olumsuz sonuçlanmıştır (58,59).

Prostat kanseri aşısı

İmmunolojinin gelişmesine bağlı olarak birçok kanser türü için aşı çalışmaları başlatıldığı gibi prostat kanseri için de aşı denemeleri mevcuttur. İçerisine “prostat spesifik membran antijen” (PSMA-DCVax-Prostate vaccine) veya “prostatik asit fosfataz GM-CSF fuzyon protein” (Provenge) eklenmiş bu aşuların sağkalımı artırıcı etkisi olacağı düşünülmektedir. GVAX ve Onyvax-P gibi prostat kanseri hücre dizileri içeren aşular PSA velositesini düşürdüğünü göstermeye yönelik faz III çalışmalar halen devam etmektedir. Ancak bu aşuların geliştirilmesi ve iyi tolere edilebilir olması için halen zamana ihtiyaç vardır. “Pox virus-tabanlı rekombinant aşular”(PROSTVAC) tümör ilgili antijenlerin ekspresyonunu indükleyerek ve T hücre stimülasyonu yaparak etki gösterir. Ancak bu aşularında etkinliği ve uzun dönem güvenilirliği halen çalışma aşamasındadır (60).

Sonuç

Yapılan PCPT ve REDUCE çalışması sonucunda yüksek riskli popülasyonda ilaç etkisinin de anlatılıp 5 α R inhibitörlerinin prostat kanserinin önlemek için kullanılabileceği ancak selenyum ve vitamin E'nin prostat kanseri gelişimini önlemede anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Literatür bilgilerinin değerlendirilmesi sonucunda likopenin prostat kanserine karşı kesin bir koruyucu olduğunu söyleyen çalışmalar olmasına rağmen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu gerçektir. Östrojen reseptör alfa inhibitörü toremifen ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak prostat karsinogenezinde androjen reseptörlerinin ve östrojen reseptör alfanın birlikte rol alıyor olması göz önünde bulundurulur; 5 α reduktaz inhibitörü ve toremifenin kombine kullanımıyla tek kullanımlarından daha iyi sonuç alınacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cance J Clin. (1): 10-30
2. Zorlu F, Eser SY, Fidaner C. İzmir ilindeki ürogenital kanserlerin insidans hızları (1995-96). Üroonkoloji Bülteni 2004; 1:2-9
3. Üroonkoloji Derneği web sitesi. www.uroonkoloji.org
4. Geller J. Effect of finasteride, a 5 alpha-reductase inhibitor on prostat tissue androgens and prostate-specific antigen. J Clin Endocrinol Metab, 1552-5,1990.
5. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostat cancer. N engl J Med, 349: 215-24,2003.
6. Musqulera M, Fleshner NE, Finelli A, Zlotta AR. The REDUCE trial: chemoprevention in prostate cancer using a dual 5 alpha-reductase inhibitor, dutasteride. Expert Rev Anticancer Ther. 2008 Jul; 8(7):1073-9.
7. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al. SELECT: the next prostate cancer prevention trial. Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. J Urol, 166: 1311-5,2001
8. Clinton SK. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health and disease. Nutr Rev 1998; 56:35-51.
9. Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. Lycopene content of tomato products: Its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. J Med Food 2001; 4:9-15.
10. Hwang ES and Bowen PE. Effects of lycopene and tomato paste extracts on DNA and lipid oxidation in LNCaP human prostate cancer cells. Biofactors 2005; 23:97-105.

11. Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157:335-44.
12. Pool-Zobel BL, Bub A, Müller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997; 18:1847-50.
13. Cooper DA, Webb DR, Peters JC. Evaluation of the potential for olestra to affect the availability of dietary phytochemicals. *J Nutr* 1997; 127:1699-709.
14. Gartner C, Stahl W, Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:116-22.
15. Giovannucci E. Tomato products, lycopene and prostate cancer: a review of the epidemiological literature. *J Nutr* 2005; 135:2030-1.
16. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu W, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999; 80:704-8.
17. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1767-76.
18. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:92-8.
19. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:139-49.
20. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009; 12:215-26.
21. Gocek E, Studzinski GP. Vitamin D and differentiation in cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009; 46:190-209.
22. Mucci LA, Spiegelman D. Vitamin D and Prostate cancer risk-a less sunny outlook? *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:759-61.
23. Rhee HV, Coebergh JW, Vries ED. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2009; Aug 26; (Epub ahead of print).
24. John EM, Schwartz GG, Koo J, Van Den Berg D, Ingles SA. Sun exposure, vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2005; 65:5470-9.
25. John EM, Koo J, Schwartz GG. Sun exposure and prostate cancer risk: evidence for a protective effect of early-life exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:1283-6.
26. Schwartz GG, Hanchette CL. UV, latitude and spatial trends in prostate cancer mortality: all sunlight is not the same (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17:1091-101.
27. Travis RC, Crowe FL, Allen NE, Appleby PN, Roddam AW, Tjønneland A. Serum vitamin D and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol* 2009; 169:1223-32.
28. Tseng M, Giri V, Watkins-Bruner D, Giovannucci E. Dairy intake and 1,25 dihydroxyvitamin D levels in men at high risk for prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2009; Jul 4; (Epub ahead of print).
29. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Stram DO, Henderson BE, Kolonel LN. Calcium, vitamin D and dairy product intake and prostate cancer risk: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1259-69.
30. Dubois RN, Abramson SB, Crawford L. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12:1063-73.
31. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer and the cyclooxygenase pathway. *Nat Rev Cancer* 2001; 1:11-21.
32. Grosch S, Tegeder I, Niederberger E, Brautigam L, Geisslinger G. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *FASEB J* 2001; 5:2742-4.
33. Rao CV, Indranie C, Simi B, Manning PT, Connor JR, Reddy BS. Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2002; 62:165-70.
34. Chaudry AA, Wahle KW, McClinton S, Moffat LE. Arachidonic acid metabolism in benign and malignant prostatic tissue in vitro: effects of fatty acids and cyclooxygenase inhibitors. *Int J Cancer* 1994; 57:176-80.
35. Wang W, Bergh A, Damber JE. Cyclooxygenase-2 expression correlates with local chronic inflammation and tumor neovascularization in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:3250-5.
36. Denkert C, Thoma A, Niesporek S, Weichert W, Koch I, Noske A, et al. overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia association with increased expression of Polo-like kinase-1. *Prostate* 2007; 67:361-8.
37. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and downregulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Res* 1998; 58:4245-9.
38. Hsu AL, Ching TT, Wang DS, Song X, Rangnekar VM, Chen CS. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib induces apoptosis by blocking Akt activation in human prostate cancer cells independently of Bcl-2. *J Biol Chem* 2000; 275: 11397-403.
39. Gupta S, Adhami VM, Subbarayan M. Suppression of prostate carcinogenesis by dietary supplementation of celecoxib in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Res* 2004; 64:3334-43.
40. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE. A large cohort study of long-term daily use of adult strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:608-15.
41. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, Chan JM, Colditz GA, Willett WC. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1108-11.
42. Jacobs EJ, Thun MJ, Connell CJ, Rodriguez C, Henley SJ, Feigelson HS, et al. Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer incidence in a large U.S cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:261-4.
43. Bonkhoff H, Berges. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55:553-42.
44. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K. Estrogen receptor expression in prostate cancer and premalignant prostatic lesions. *Am J Pathol* 1999; 155:641-7.
45. Leav I, Lau KM, Adams JY. Comparative studies of the estrogen receptors beta and alpha and the androgen receptor in normal human prostate glands, dysplasia, and in primary and metastatic carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159:79-92.
46. Fixemer T, Remberger K, Bonkhoff H. Differential expression of the estrogen receptor beta (ER beta) in human prostate tissue, premalignant changes, and in primary, metastatic, and recurrent prostatic adenocarcinoma. *Prostate* 2003; 54:79-87.
47. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 1996; 28:98-106.
48. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner P J, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP1 sites [see comments]. *Science (Wash. DC)* 1997; 277:1508-10.
49. McPherson SJ, Wang H, Jones ME, Pedersen J, Iismaa TP, Wreford N, et al. Elevated androgens and prolactin in aromatase-deficient mice cause enlargement, but not malignancy, of the prostate gland. *Endocrinology* 2001; 142: 2458-67.
50. Leav I, Ho SM, Ofner P, Merk FB, Kwan PW, Damassa D. Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats. *J. Natl. Cancer Inst.* (Bethesda) 1988; 80:1045-53.
51. Lau KM, Leav I, Ho SM. Rat estrogen receptor-alpha and beta and progesterone receptor mRNA expression in various prostatic lobes and microdissected normal and dysplastic epithelial tissues of the Noble rats. *Endocrinology* 1998; 139:424-7.
52. Raghov S, Hooshdaran MZ, Katiyar S, Steiner MS. Toremifene prevents prostate cancer in the transgenic adenocarcinoma of mouse prostate model. *Cancer Res* 2000; 62:1370-6.
53. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen J, Goluboff E, et al. Toremifene for the prevention of prostate cancer in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: results of a double-blind, placebo controlled, phase IIb clinical trial. *J Urol* 2006; 176:965-70.
54. Price D, Stein B, Sieber P, Tutrone R, Bailen R, Goluboff, Burzon D, Bostwick D, Steiner M. Toremifene for the Prevention of Prostate Cancer in Men With High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia: Results of a Double-Blind, Placebo Controlled, Phase IIb Clinical Trial. *J Urol* 2006; 176:965-71.
55. Bonkhoff H, Berges. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55:533-42.
56. Liao S, Umetika Y, Guou J, et al. Growth inhibition and regression of human prostatic and breast tumors in athymic mice by tea epigallocatechin gallate. *Cancer Lett.* 1995;96:239-243.
57. Pashka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by green tea component, (-) - epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett.* 1998;130:1-7.
58. Jatoi A, Ellison M, Burch PA, et al. A phase 2 trial of green tea treatment of patients with androgen independent metastatic prostatic carcinoma. *Cancer* 2003;97:1442-1446.
59. Choan E, Segal R, Jonker D, et al. A prospective clinical trial of green tea in the treatment of hormone refractory prostate cancer. An evaluation of complimentary alternative approach. *Urol Oncol.* 2005;23(2)108-113.
60. Trassoff CP, Arlen PM, Gulley JL. Therapeutic vaccines for prostate cancer. *Oncologist* 2006;11:451-62.