

# İnflamasyonun önlenmesi, prostat kanserinden korunmada yarar sağlar mı?

## Does inhibition of inflammation help in preventing prostate cancer ?

Dr. Ali İhsan Arık<sup>1</sup>, Dr. Ahmet Güdeloğlu<sup>2</sup>, Dr. Cemil Uygur<sup>3</sup>

<sup>1</sup>S.B. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Lefkoşa

### ÖZET

İnflamasyon, enfeksiyona bağlı oluşan bir doku yanıtıdır; özellikle kronik inflamasyon doku hasarına neden olduğundan tehlikelidir. Artan klinik bulgular inflamasyonunun, epitelyal kanser oluşumuna neden olduğunu, başlangıç aşamasında da inflamasyon-gen ilişkisinin önemli olduğunu göstermektedir. Tüm visceral tümörlerin 1/5'inde etken, enfeksiyon kaynaklıdır. Eğer enfeksiyöz ajanlar kansere neden oluyorsa, etkili antienfeksiyöz tedavi ile kanserin önlenebileceği umut edilmiştir. Serviks kanserinde Human Papilloma Virüs (HPV) için geliştirilen aşı ile bu umut gerçekliğe dönüşmüştür.

Prostat kanseri, vücuttaki tümör baskılayıcı ve onkogen genlerin dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu dengenin bozulmasında heredite, diyet, çevresel faktörler ve enfeksiyon başlıca sorumlu etkenlerdir. Son yıllarda artan sayıdaki çalışmalar ile gonore, sifiliz ya da diğer seksüel geçişli bakteriyel, paraziter veya viral kökenli hastalıklar ile prostat kanseri arasında yakın ilişki saptanmıştır. Diğer enfeksiyon kaynaklı tümörlerde olduğu gibi prostat kanserinden korunmada, inflamasyonu önleme amacıyla aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'in kullanılması ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ayrıca prostat kanseri oluşumunda neden olabilecek virüslerle ilgili de aşı geliştirme çalışmaları güncel yaklaşımlardır. Bu derlemenin amacı "prostat kanseri-infeksiyon ilişkisinin araştırılarak, kanserden korunma yaklaşımlarındaki hedeflerden birisi olabilir mi?" sorusuna yanıt vermektir.

**Anahtar kelimeler:** İnflamasyon, prostat kanseri, aspirin, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

İletişim (✉): alihsanarik@yahoo.com

### ABSTRACT

Inflammation is a tissue response induced by infection. Especially chronic inflammation causing tissue damage is dangerous. The clinical findings show that inflammation leads to the formation of epithelial cancers and the initial phase of the inflammation-gene relationship is important. Infection causes 1/5 of all visceral tumors. Thinking that the infectious agents cause cancer, it is hoped that cancer can be prevented with antimicrobials. With the development of Human Papilloma Virus (HPV) vaccine, this hope has turned into reality.

Prostate cancer occurs as a result of impaired balance of oncogenes and tumor suppressor genes. Primary factors responsible for this deterioration are heredity, diet, environmental factors and infection. In recent years, an increasing number of studies with gonorrhoea, syphilis and other sexually transmitted bacterial, parasitic or viral agents disclosed relationship between STD and prostate cancer. In order to prevent inflammation, several studies related to the use of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in prostate cancer were conducted. In addition, efforts for prostate cancer forming virus-related vaccine development are still continuing. The purpose of this review is to investigate the prostate cancer-infection relationship, and to answer the question of "Could this relationship be a target for prostate cancer prevention approaches?"

**Key words:** Inflammation, prostate cancer, aspirin, nonsteroid anti-inflammatory drugs

**K**anser etiolojisinde yaş, ırk, heredite, cinsiyet, sigara kullanımı, diyet, çevresel faktörler, ultraviyole ya da radyasyona maruz kalma sorumlu tutulmaktadır. Bir diğer önemli etken de enfeksiyonlardır. Tüm kanserlerin yaklaşık %18'i enfeksiyon ajanları nedeniyle oluşmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde (%26), gelişmiş ülkelere (%8) göre bu oran daha fazladır (1). Amerikan Kanser Derneği her yıl yaklaşık 1.9 milyon insanın enfeksiyonlar nedeniyle kansere yakalandığını bildirmektedir (2). Karaciğer, serviks, mide, nazofarenks ve kaposi sarkomunun ağırlıklı olarak enfeksiyon ajanları nedeniyle oluştuğu kabul edilmektedir. Bu tümörlerin oluşmasında Hepatit B ve C, HPV, Helikobakteri pilori ve Epstein

Barr virüsünün uzun süreli varlığı gerekmektedir. Bu ajanlar, tümör supresyonunun bozulması, konakçı DNA'sında virusun onkogenik etkileşimi, lokal immün yanıtı bozması gibi farklı biyolojik yöntemlerle tümör oluşumuna neden olmaktadır (3).

Prostat kanseri, batılı toplumlardaki erkeklerde tanı konulan kanserlerin 1/3'ünü ve kanserden ölümlerin %9'unu oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl yaklaşık 30 bin insan bu hastalık nedeniyle ölmektedir (4). Etiolojisinde tümör supresör ve onkogen genlerin aktivasyon durumlarındaki değişim etkili olmaktadır. Belirleyici önemde herediter bir tümör geni henüz tanımlanamamış

olmakla birlikte, gözlemler prostat kanserinde genetiğin önemli olduğu yönündedir. Epidemiyolojik çalışmalar, alınan diyet ve yaşam biçim farklılıklarının da prostat kanseri oluşumunda etken olduğunu göstermektedir. Japonya'dan batıya göçenlerde bir sonraki nesilde prostat kanseri görülme sıklığının artması, çevresel faktörlerin ne kadar etkili olduğunu göstermesi açısından önemlidir (5).

Prostat kanseri doğal seyrinin oldukça uzun olması nedeniyle, tümör gelişimindeki dönemler (başlangıç, progresyon, invazyon ve metastaz) üzerinde çevresel faktörlerin etkisinin araştırılması açısından oldukça ideal bir modeldir. Genetik mutasyon ve epigenetik değişiklikler, klonal dominant hücreleri etkileyerek tümör oluşumunu başlatır. Bu dönemde oluşan tümör hücreleri diyet ve oksidatif stres gibi dış etkenlere oldukça duyarlıdır. Tümörü baskılayacak iç etkenler yoksa, erken tanı ile birlikte erken tedavi de başlanmazsa invazyon ve metastaz kaçınılmaz olur. Bu neoplastik sürecin başlangıcında aşamalarında inflamasyon anahtar rolü oynayabilir. Histolojik, moleküler, genetik ve epidemiyolojik çalışmalar prostat kanserinin patogenezinde infeksiyon ve inflamasyonun önemli olduğunu göstermektedir. İnflamatuar hücre ve mediyatörlerin varlığında dokunun yapısında ve homeostazisinde bozulma oluşabilmekte, genomik instabilite nedeniyle de premalign ve malign formasyon gelişebilmektedir (5).

Prostat bezinde inflamasyon oluşmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte en sık infeksiyon, daha az sıklıkta ise idrar reflüsü, diyet ve hormonal bozukluk sorumlu tutulmaktadır (6). İnflamasyon, ödeme ve dokuya inflammatuar hücreler, sitokin ve diğer kimyasal habercilerin yayılmasına neden olur. Bu dönemde histolojik olarak en yaygın görülen bulgu proliferatif inflammatuar atrofi (PIA)'dir. Yüksek proliferasyon yeteneğine sahip bu hücreler, bazen yüksek dereceli Prostatik İntraepitelyal Neoplazi (PIN)'ye dönüşebilmektedir. PIN'in de prostat kanseri ile yakın ilişkisi bilinmektedir (6). Transizyonel zondaki benign prostat hiperplazisi nodülünün içinde ya da etrafında PIA bulunabilmektedir. Ancak PIA, tıpkı PIN ve prostat kanseri gibi ağırlıklı olarak periferel zonda bulunur (7). İmmün sistemin uyarılması ile fagositlerin aktivasyonu, reaktif oksijen ve nitrojen metabolitlerinin oluşması ile DNA hasarı meydana gelir (6). Epitelyumdaki bu hasar mutasyona ve hızlı hücre bölünmesine neden olur. Bu arada salınan sitokinler epitel hücre proliferasyonunu uyarır ve anji-

enezisi tetikler. Bütün bunlar aslında tümör gelişiminde yer alan süreçlerdir (3).

Hücre düzeyinde gerçekleşen olayları biraz daha ayrıntılı incelediğimizde, inflamasyon nedeniyle başlangıçta hücreler arası etkileşim ve homeostazisin bozulduğunu görmekteyiz. Hücrelerin kendi aralarında fiziksel temas ile sağladıkları sinyalizasyon, tümör supresyon fonksiyonunun sağlanmasındaki en önemli etkenlerden biridir. İnflamasyona bağlı aşırı proteolitik enzim salınımı, bu epitel hücrelerinin birbirleriyle ve ekstrasellüler matris ile olan bağlantısını bozar. Tümör baskılanmasında rol alan E-kadherin gibi proteinlerin yokluğunda da, prostat kanser hücrelerinin invazyon ve migrasyonu gerçekleşir (8).

İnflamasyon varlığında oksidatif salınım ürünleri nedeniyle DNA'da mutasyon gerçekleşir. Kawanishi ve Hiraku hayvanlar üzerindeki yaptıkları çalışmalarda bakteriyel, viral ve parazitik infeksiyonların (nonenfeksiyöz inflamasyonda bile) dokuda fagosit aktivasyonuna, süperoksid anyonların salınımına neden olduğunu ve sonuçta kanser geliştiğini bildirmişlerdir (9). Hayvan ve insan çalışmalarında helikobakteri pilori, hepatitis C, inflammatuar barsak hastalığı, liken planus gibi kronik ve tekrarlayıcı bir infeksiyon ajanı varlığında DNA değişikliği ve karsinom gelişebildiği ifade edilmiştir. Zhou ve ark.larının kronik bakteriyel prostatiti olanlarda, kontrol grubuna göre oksidatif reaktif moleküllerin arttığını, önemli antioksidan enzimlerin ise azaldığını göstermişlerdir (10). Günümüzde batı tarzı beslenme nedeniyle doymuş yağ asitlerinin ürünü olan reaktif oksidatif ve nitrojen metabolitlerin, prostat kanserini uyarabildiği düşünülmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında yüksek ısıda pişmiş ette ortaya çıkan heterosiklik aminlerin, prostat yüzeyinde makrofaj salınımına ve agresif tümör fenomenine neden oldukları gösterilmiştir (11).

Uzun yıllardır tümörlü bölgede yoğun miktarda lökositlerin varlığı bilinmekle birlikte bunun önemi anlaşılammıştır. Günümüzde inflamasyonla birlikte oluşan lökositlerin aktivasyonu ile çeşitli medyatörler salındığı, böylece tümör progresyonunu uyardığı gösterilmiştir (5). Bu medyatörlerin başlıcaları: sitokinler, büyüme faktörleri, İnterlökin (İL)-1, İL-4, İL-5, İL-6, İL-8, İL-10, İL-13, transforming büyüme faktör beta ve interferon gama'dır (6). Tümörle birliktelik gösteren makrofaj (TBGM)'in yoğunluğunun kötü prognostik kriter olduğu belirtilmiştir (12). Benzer bir çalışmada prostat kanserli hastalarda artmış TBGM dansitesinin kısa yaşam

süresini gösterdiği bildirilmiştir (13). TBGM; apoptozis direnci, proliferasyonun indüksiyonu ve anjiogenezis gibi 3 önemli yöntemle malignensiyi uyarmaktadır. TBGM'in tümör oluşturu özelliğini sağlayan kimyasal aracının, makrofajdan salınan İL-12 olduğu gösterilmiştir. Melanomlarda yapılan çalışmada makrofaj infiltrasyon derecesinin, mikrodamar dansitesi ve tümör invazyonu ile ilişkili olması nedeniyle TBGM'nin anjiogenezis ve tümör pogresyonunu gösterdiği ifade edilmiştir. İnsan meme ve ağız kanserinde TBGM infiltrasyonu ile tümör gelişiminin belirteçleri olan endotelial büyüme faktörü (EGF) düzeyi ve mikrodamar dansitesinin korele olduğu bildirilmiştir. Torisu ve ark.ları anjiogenezis de önemli bir mediyatör olan EGF düzenlenmesinde bazı inflamasyon öncesi sitokinlerin, aktive makrofajlar tarafından salındığını göstermişlerdir (14).

Lökosit migrasyonu düzenleyicisi olan kemokinlerin, konakçı sistemdeki inflamasyonun tümör pogresyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (5). Suda eriyen bu mediyatörler, inflammatuar yanıtta lökositlerin aktivasyonu ve infiltrasyonundan sorumludur. Son yapılan çalışmalar inflamasyona bağlı salınan bu medyatörlerin, insan prostat kanser hücre reseptörlerinde ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (5). İL-8 gibi suda eriyen diğer medyatörlerin de yüksek dereceli hastalıkla ilişkisi artık daha iyi bilinmektedir. Diğer önemli bir kemokin olan CCL5'in dışardan verilmesinin prostat kanser hücresinde invazyon ve proliferasyonu tetiklediği bildirilmiştir. Değişik tipteki kanserleri etkileyen diğer önemli proinflamataur sitokin de 'tümör nekrozis faktör alfa'dır (TNF $\alpha$ ). Somatik hücrelerde proteolitik aktiviteden sorumludur ve direkt olarak TBGM tarafından salınır. Selektif blokajında, kimyasal olarak oluşturulan epidermal ve karaciğer kanserine karşı direnç gelişimi gösterilmiştir. Bir başka önemli sitokin nükleer transkripsiyon faktör (NF) $\kappa$ B'dir. Apoptozis direncinde, büyüme inhibisyonunda, doku invazyonunda ve anjiogenezis de rol aldığı gösterilmiştir. Proteaz aktivitesinin düzenlenmesi invazyon ve metastaz ile yakından ilişkilidir. İnflamasyon ile ortama salınan bu oksidasyon salınım ürünleri tümör hücrelerinin migrasyonuna ve tümörün invazyon karakterinin oluşmasına neden olabilmektedir (5).

## Epidemiyoloji

Daha önceki epidemiyolojik çalışmalar infeksiyon ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Yapılan bir metaanalizde sifiliz geçirenlerde 2.3 kat, gonore geçirenlerde

1.34 kat, herhangi bir cinsel yolla bulaşan hastalık geçirenlerde 1.44 kat daha sık prostat kanseri geliştiği tespit edilmiştir. Prostatit varlığında da prostat kanseri gelişme olasılığının 1.57 kat arttığı bildirilmiştir (15). Benzer çalışmalarda da sifiliz, HPV ve human herpes virus-8'e karşı gelişen antikorla, prostat kanseri arasında birliktelik olduğu gösterilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda da fazla partnere sahip olan bireylerde enfeksiyon olasılığı arttığı için prostat kanser olasılığı da artış gösterirken; çok sık ejakulasyonun da patojenin temizlenmesi nedeniyle prostat kanseri olasılığını azalttığını göstermektedir. Sarma ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 25 veya daha fazla seksüel partneri olanlarda, 5 ya da daha az partneri olanlara göre 2.8 kat daha sık prostat kanseri gelişme olasılığı saptanmıştır (16). Akut faz reaktanlarının ve proinflatuar sitokinlerin, prostat kanserli bireylerde daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır. İnsan prostat hücrelerinde polyomavirus, HPV ve sitomegalovirus gibi viral patojenler saptanmıştır. Virüsler konakçı genomunda direk etki ile onkogenlerin etkinliklerini artırmaktadır. Cinsel yolla bulaşan hastalık geçiren genç erkeklerde geçici de olsa PSA'nın yükseldiği gösterilmiştir (17). 1966-2004 arası yayınlanan vaka kontrollü 29 çalışmanın derlendiği metaanalizde cinsel yolla bulaşan hastalık geçirenlerde prostat kanserinin artmış olduğu gösterilmiştir (18). Deneysel çalışmalar da bu bulguları desteklemektedir. Moyret-Lalle ve ark.'ları HPV-16'nın prostat tümör oluşumunda spesifik DNA değişikliğine neden olduğunu göstermiştir (19). Dillner ve ark. ise HPV-18 antikorlu olanlarda, kontrol grubuna göre 2.6 kat daha fazla prostat tümör gelişme olasılığının arttığını bildirmişlerdir (20).

Konu ile ilgili aksi sonuçların bildirildiği yayınlar da mevcuttur. Yaşları 40-75 arası 51529 Amerikalı erkeğin araştırıldığı prospektif bir çalışmada sifiliz ve gonore ile prostat kanseri arasında bir ilişki saptanmamıştır (21). Diğer bir çalışmada ise klamidya trachomatis, HPV-16, HPV-18, HPV-33 seropozitifliği ile prostat kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (22). Aksine HPV-8 seropozitifliği ile prostat kanseri arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Benzer bir çalışmada Akne nedeniyle uzun süreli tetrasiklin kullananlarda prostat kanserinin artmış olduğu görülmektedir (23).

Prostat kanseri ile ilişkili olabileceği düşünülen en az 9 adet gen tanımlanmıştır. Bu genler oksidatif stres ve inflamasyona karşı hücrel direnç ile ilgilidir. Genetik fonksiyon kaybında tümör oluşumunun önlenmesi mümkün olamamaktadır. Hayvanlarda

yapılan çalışmalarda HPC1, MSR1, TLR4 mutasyonunda viral, bakteriyel ve mantar enfeksiyon sıklığının arttığı, prostat kanseri sıklığında da artış olduğu gösterilmiştir (24). Prostat kanseri ile enfeksiyon ilişkisinde en sık suçlanan gen HPC1'dir. Antiviral insan geni olan RNASEL'in haritalanmasında ve kodlanmasında önem taşır (24). RNASEL viral enfeksiyon nedeniyle hasarlanabilmektedir. Bu durumda ailesel prostat kanser öyküsü olanlarda 2 kat, İspanyol ırkında 4, Afrikan-Amerikalılarda 10 kat daha sık prostat kanseri görülebilmektedir. Prostat tümörüyle ilişkilendiren diğer önemli virüs, bir gama virus olan XMRV'dir. Özellikle RNASEL yetersizliği durumunda prostatta yerleşmekte ve onkojenik etki gösterebilmektedir. Tıpkı serviks kanseri gibi seksüel aktiviteyle bulaşmakta ve 15-20 sene kanser gelişene kadar sessiz kalabilmektedir. Eğer bu virusun onkojenik etkisi kesin kanıtlanabilirse, kanserin önlenmesi için aşının da üretilmesi mümkün olabilecektir.

### NSAİİ ve prostat kanserinin önlenmesi

NSAİİ; analjezi, antipiretik ve antiinflamatuvar özellikleri nedeniyle çok yaygın kullanılmaktadır. Nötrofil ve makrofajların etkilerini engelleyerek inflamasyonun önlenmesinde oldukça etkili olabilmektedirler. İnflamasyon ile kanser arasındaki yakın ilişki, inflamasyon önleyici ajanların aynı zamanda antikanser ajan gibi kullanılması fikrini çok çekici kılmaktadır. Yetmişli yıllarda kardiyojener grubunun yaptığı bir çalışmada aspirinin kanser insidansını azalttığı tespit edilmesi de bu konudaki araştırmalara cesaret vermiştir. Benzer bir çalışmada NSAİİ kullanımının subklinik prostat kanserinin, klinik hale geçmesini geciktirdiği gösterilmiştir (25). Bu etkinin daha sonra siklooksijenaz-2 (COX2) enzim inhibisyonu yolu ile gerçekleştiği anlaşılmıştır. Aspirin ve diğer NSAİİ hem COX1 hem de COX2'yi inhibe ederler. İn vitro çalışmalarda da COX2 inhibitörlerinin antikanser etkisi gösterilmiştir (26). Selektif COX2 inhibitörü olan selekoksib ve rofekoksib antiinflamatuvar etkiyi gösterirken, gastrointestinal kanamaya neden olabilecek COX1 blokajı yapmazlar. Familyal adenomatöz polipite selekoksib kullanımının rekürrens oranını azalttığı gösterilmiştir.

COX2 inhibitörlerinin asıl tedaviye ek ya da adjuvan olarak kullanılması ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Prostat kanserinde ise yardımcı ya da ek ilaç olarak değil, primer tedavi sonrası PSA relapsında selekoksibin tek başına, asıl tedavi olarak kullanılması

ile ilgili bir çalışma başlatılmıştır. Ancak kolorektal kanserlerin önlenmesinde rofekoksibin etkisinin araştırıldığı başka bir araştırmada gözlenen ciddi kardiovasküler sistem (KVS) yan etkiler nedeniyle çalışma durdurulmak zorunda kalmıştır (27). Sonrasında dünya genelindeki bu konudaki çalışmalar gözden geçirildiğinde selektif COX2 inhibitörleri olan rofekoksib ve daha çok selekoksib kullanımında, geleneksel NSAİİ göre daha fazla KVS yan etki görüldüğü anlaşılarak ilaçlar piyasadan çekilmiş, prostat kanseri çalışması da durdurulmuştur. Ancak bu çalışmanın ilk bulguları PSA relapsında, COX2 inhibitörlerinden selekoksibin PSA düzeyini düşürdüğü yönündedir (28). Benzer bir çalışmanın sonlandırılmadan önceki verileri irdelemesi ile elde edilen bulgular rekürren prostat kanserinde selekoksibin, metastatik progresyonu önlediği yönündedir (29).

COX2 inhibisyonunun, prostat kanseri ile olan ilişkisine yönelik in vivo ve in vitro çok sayıda çalışma mevcuttur. Cohen ve ark.'ları 660 prostat kanserli hastanın radikal prostatektomi örneğinin incelendiği çalışmalarda, COX2 ekspresyonunun hastalık progresyonunu öngörmeye bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (30). Liu ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda, insan prostat kanser hücrelerinin farelere inokülasyonu sonrasında oluşturulan tümörün selektif NSAİİ ile tedavi edilebildiğini göstermişlerdir (31). Benzer bir in vitro çalışmada inflamasyonun neden olduğu ödem ve analjezinin artmış prostaglandin E2 düzeyi ile oluştuğu, bunun da prostatik intraepitelyal neoplaziyi uyardığı gösterilmiştir (32).

Diğer bir in vitro çalışmada COX1 ve COX2'yi birlikte inhibe eden DU-145, LnCaP, PC3'ün prostat kanser hücrelerinin tüm büyüme fazlarını önlediği tespit edilmiştir (33). Benzer bir çalışmada tümör hücrelerindeki invaziv özelliğin, COX2'nin proteolitik aktivite etkisinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Kontrol grubunu içeren bu çalışmada ibuprofen ve selektif COX2 inhibitörü ile prostat tümör hücrelerindeki bazal membran invazyonunun azaltılabildiği gösterilmiştir (34). Konuyla ilgili diğer araştırmalardaki bulgular da NSAİİ ilaçlarla tümörün invazyon özelliğinin azaltılabileceği yönündedir. COX2'nin genetik varyasyonları prostat kanser oluşum riskinin değiştirebilmektedir. Reaktif oksijen ürünlerinin dışarıdan verilerek oluşturulan insan mukozal hücre yaralanmasının, COX2 inhibitörü kullanılarak azaltılabileceği deneysel olarak gösterilmiştir. Bu NSAİİ'nin tümör oluşumunu önleyici etkisinin bir göstergesidir.



Sadece prostat kanseri değil meme, kolorektal gibi diğer kanserlerin NSAİİ ile arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Epidemiyolojik çalışmalardan 91 tanesini kapsayan bir meta analizde, NSAİİ'nin vücutta yaygın olan 10 kanserin 7'sinde anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca prostat kanserinde bu ilaçlar, artan kullanım dozu ile orantılı olarak da kanser olasılığını düşürmektedir (35). Benzer 2 çalışmada da NSAİİ kullanılmasıyla prostat kanser olasılığını %55 ve %66 oranlarında azalttığını göstermiştir (25, 36). Dokuz çalışmanın irdelendiği diğer bir meta analizde de sadece aspirin kullanımı ile prostat kanserinin azaltılabildiği ifade edilmiştir (37). Çok sayıda olguyu (70144) içeren başka bir çalışma da ayda en az 30 tablet ve 5 yıllık NSAİİ kullanımının prostat kanserini azalttığını göstermektedir (38).

Ancak konuyla ilgili az da olsa çelişkili yayınlar da mevcuttur. Aspirin kullanılması ile prostat kanserinin azalmadığını gösteren 2 çalışma mevcuttur (39, 40). Ancak aspirinin reçetesiz alınabilmesi ve kontrolsüz olarak insanlar tarafından kullanılıyor olması bu çalışmaların güvenilirliğini

azaltmaktadır. COX2 inhibitörlerinin kullanıldığı bir diğer çalışmada kolorektal kanser, gastrointestinal kanser, meme ve prostat kanser insidansı ve kansere bağlı ölümlerde azalma değil aksine artış saptanmıştır (41).

Kronik inflamasyon sonucu oluşan serbest oksijen radikallerini azaltmak amacıyla kullanılan antioksidanların, prostat kanserini önlemek için de kullanılması düşünülmüştür. Bu amaçla kullanılan vitamin E (tokoferol)'nin, lipit peroksidasyonunda azalmaya neden olduğu ve prostat kanser hücrelerinin büyümesini önlediği gösterilmiştir. Diğer bir antioksidan olan selenyum'un da DNA hasarını azalttığı, apoptozisi uyararak prostat kanseri oluşumunu azalttığı tespit edilmiştir (42). Her 2 maddenin azlığının, artmış prostat kanser riski ile birlikte olduğu yönünde benzer yayınlar mevcuttur (7). Ancak bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da vardır. Yakın zamanda yapılan geniş katımlı prospektif randomize 2 çalışmada, her 2 maddenin günlük alınmasının prostat kanser oluşumunu önlemede yararlı olmadığı yönünde sonuçlar sunulmuştur (43, 44).

Enfeksiyöz ajanlardan HPV'nün serviks kanserine neden olduğu, aşılama sayesinde prekanseröz lezyonların azaltılabildiği gösterilmiştir. HPV'nün onkogenik etkisi penis, vajina, anüs ve orofarenks için de gösterilmiştir. Diğer kanseröz virüsler hepatit B ve C (karaciğer kanseri), Epstein Barr virüs (Burkitt lenfoma), Helikobakter pylori (mide ca)'dir. Eğer enfeksiyöz ajanlar kansere neden oluyorsa, aşılama ile kanserin de önlenilebileceği umut edilmiştir. HPV için geliştirilen aşı ile bu umut, gerçekliğe dönüşmüştür. Günümüzde konuyla ilgili en önemli gündem maddelerinin başında prostat kanseri ile ilgili olası virüsler ve aşılama yönelik araştırmalar gelmektedir.

## Sonuç

İnflamataur maddelerin tümör oluşumunda ve progresyonunda etkin olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar mevcuttur. Ancak inflamasyon ve prostat kanseri arasındaki ilişki oldukça karışıktır ve tam anlaşılabilmiş değildir. İnfeksiyon önleyici ajanların, prostat kanserinin önlenmesinde etkin olabileceği düşünülmektedir. Ancak konuyla ilgili iyi planlanmış çalışmalara halen ihtiyaç olduğu açıktır.

## Kaynaklar

- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118 (12): 3030-3044.
- Mackay J, Jemal A, Lee NC, Parkin DM. Risk factors. The cancer atlas. Atlanta: American Cancer Society 2006; 24-25.
- Eric A Klein, Robert S. Inflammation, infection and prostate cancer. *Curr Op Urol* 2008; 18: 315-319.
- Karan D, Holzbeierlein J, Thrasher JB. Macrophage inhibitory cytokine-1: Possible bridge molecule of inflammation and prostate cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (1): 2-5.
- Stock D, Groome PA, Siemens DR. Inflammation and prostate cancer: A future target for prevention and therapy. *Urol Clin North Am* 2008; 35: 117-130.
- De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 256-269.
- Bardia A, Platz EA, Yegnasubramanian S et al. Anti-inflammatory drugs, antioxidants and prostate cancer prevention. *Curr Op Pharm* 2009; 9: 419-426.
- Chunthapong J, Seftur EA, Khalkhali\_Ellis Z et al. Dual roles of E-cadherin in prostate cancer invasion. *J Cell Biochem* 2004; 91 (4): 649-661.
- Kawanishi S, Hiraku Y. Oxidative and nitrate DNA damage as biomarker for carcinogenesis with special reference of inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2006; 8 (5-6): 1047-1058.
- Zhou JF, Xiao WQ, Zheng YC et al. Increased oxidative stress and oxidative damage associated with chronic bacterial prostatitis. *Asian J Androl* 2006; 8 (3): 317-323.
- Nakai Y, Nelson WG, De Marzo AM. The dietary charred meat carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo pyridine acts as both a tumor initiator and promoter in the rat ventral prostate. *Cancer Res* 2007; 67 (3): 1378-1384.
- Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour associated macrophages in tumour progression; implication for new anticancer therapies. *J Pathol* 2002; 196 (3): 254-265.
- Lissbrant IF, Stattin P, Wilkstrom P et al. Tumor associated macrophages in human prostate cancer: relation to clinicopathological variables and survival. *Int J Oncol* 2000; 17 (3): 445-451.
- Toritsu H, Ono M, Kiryu H et al. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma. *Int J Cancer* 2000; 85 (2): 182-188.
- Klein EA, Platz EA, Thompson IM. Epidemiology, etiology and prevention of prostate cancer. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006.
- Sarma AV, McLaughlin JC, Wallner LP et al. Sexual behavior, sexually transmitted diseases and prostatitis: the risk of prostate cancer in black men. *J Urol* 2006; 176: 1108-1113.
- Sutcliffe S, Zenilman JM, Ghanem KG et al. Sexually transmitted infection and prostatic inflammation cell damage as measured by serum prostate specific antigen concentration. *J Urol* 2006; 175 (5): 1937-1942.
- Taylor ML, Mainous AG III, Wells BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a metaanalysis. *Fam Med* 2005; 37 (7): 506-512.
- Moyret\_Lalle C, Marçais C, Jacquemier J et al. Ras, P53 and HPV status in benign and malignant prostate tumors. *Int J Cancer* 1995; 64 (2): 124-129.
- Dillner J, Knekt P, Boman J et al. Sero-epidemiological association between human papilloma virus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998; 75 (4): 564-567.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM et al. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2160-2166.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, Gaydos CA et al. Plasma antibodies against Chlamydia trachomatis, human papillomavirus and herpesvirus type B in relation to prostate cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1573-1580.
- Sutcliffe S, Giovannucci E, Isaacs WB et al. Acne and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2007; 121: 2688-2692.
- Klein EA, Casey G, Silverman R. Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer. *Urology* 2006; 68: 1145-1151.
- Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, et al. A population based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 219-225.
- Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60 1306-1311.

27. Kerr DJ, Dunn JA, Langman MJ et al. Rofecoxib and cardiovascular adverse events in adjuvant treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 360-369.
28. Pruthi RS, Drksen JE, Moore D. A pilot study of use of the cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy or radical prostatectomy. *BJU Int* 2004; 93 (3): 257-258.
29. Smith MR, Manola J, Kaufman DS et al. Celecoxib versus placebo for men with prostate cancer and a rising serum prostate-specific antigen after radical prostatectomy and/or radiation therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2723-2728.
30. Cohen BL, Gomez P, Omori Y et al. Cyclooxygenase-2 expression is an independent predictor of prostate cancer recurrence. *Int J Cancer* 2006; 119 (5): 1082-1087.
31. Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 suppress angiogenesis and the growth of prostate cancer in vivo. *J Urol* 2000; 164: 820-825.
32. Liu XH, Kirschenbaum A, Lu M et al. Prostaglandin E2 stimulates prostatic intraepithelial neoplasia cell growth through activation of the interleukin 6/ GP130/ STAT-3 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290 (1): 249-255.
33. Farivar-Mohseni H, Kandzari SJ, Zaslau S et al. Synergistic effects of Cox-1 and Cox-2 inhibition on bladder and prostate cancer in vitro. *Am J Surg* 2004; 188 (5): 505-510.
34. Attiga FA, Fernandez PM, Weeraratna AT et al. Inhibitors of prostaglandin synthesis inhibit human prostate tumor cell invasiveness and reduce the release of matrix metalloproteinases. *Cancer Res* 2000; 60 (1): 4629-4637.
35. Haris RE, Bebe-Donk J, Doss H et al. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX\_2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005; 13 (4): 559-583.
36. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a case-control study. *Oncol Rep* 2000; 7 (1): 169-170.
37. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and metaanalysis. *Br J Cancer* 2004; 90 (1): 93-99.
38. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM et al. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (13): 975-980.
39. Menezes RJ, Swede H, Niles R et al. Regular use of aspirin and prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2006; 17 (3): 251-256.
40. Basetti C, Talamini R, Negri E et al. Aspirin and risk of prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15 (1): 43-45.
41. Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB et al. A large cohort study of long term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 608-615.
42. Watres DJ, Shen S, Cooley DM et al. Effects of dietary selenium supplementation of DNA damage and apoptosis in canine prostate. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 237-241.
43. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 302: 39-51.
44. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 52-62.