

Kronik prostatit, enflamasyon ve prostat kanseri

Dr. Levent Türkeri

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Bu güne kadar prostat kanseri gelişiminin neden(ler)i ve mekanizması bütün açıklığı ile ortaya konulamamıştır. Ancak, enflamatuvar sürecin diğer bazı tümörlerde olduğu gibi, prostatik karsinogenezde de önemli bir yeri olduğunu düşündüren bilimsel veriler mevcuttur. Buna göre enfeksiyona bir cevap olarak dokuda reaktif oksijen ve nitrojen türleri oluşmakta ve bunlar hücrelerde DNA hasarına yol açmaktadır. Hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştiren mutasyonlar ile sonuçlanan bu hasara bağlı olarak karsinogenezin başlangıç süreci ortaya çıkabilmektedir. Sonuçta, enflamatuvar süreci tetikleyen-idame ettiren koşullar prostatik karsinogenez açısından çok önemli olabilirler.

ABSTRACT

The underlying cause and mechanisms of prostate cancer development have not been clearly defined until now. However, there is scientific evidence indicating an important role of inflammation in prostate carcinogenesis, similar to some other tumors. Accordingly, reactive oxygen and nitrogen species that develop in tissue as a response to infection result in DNA damage with in the cells. Initial process of carcinogenesis may be induced due to this damage that leads to a change in structural and functional characteristics of the cells. In conclusion, circumstances that initiate and maintain the inflammatory process may be extremely important in terms of prostate carcinogenesis.

Prostat kanseri tanısı ile radikal prostatektomi yapılmış hastaların patolojik spesimenlerinin çoğunda, özellikle tümör tarafından infiltre edilmemiş, histolojik olarak benign bölgelerde, multifokal akut ve kronik enflamasyon alanları gözlenmektedir. Akut enflamasyon bezlerin duvarında nötrofil infiltrasyonu ve epitelial hasar ile karakterize iken, kronik enflamasyon atrofik bezleri çevreleyen lenfosit ve makrofaj reaksiyonu ile kendini göstermektedir (1). Bu tipik prostatik enflamasyonun etyolojisi bilinmemektedir. Ancak benzeri bulgular midenin *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda da görülmekte ve bu durum enflamasyon, gastrik atrofi ve ardından gastrik kanser gelişimi ile ilişkili bulunmaktadır.

Prostat kanseri için de böyle enfeksiyöz bir etiyoloji olabileceği öne sürülmüştür (2). Bu güne kadar prostat kanseri gelişimine neden olduğu net olarak gösterilmiş herhangi bir mikrobiyolojik ajan olmamakla beraber, enflamatuvar sürecin prostatik karsinogenezde önemli bir yeri olduğunu düşündüren bilimsel veriler mevcuttur. Dokuda enflamatuvar alanların prostat kanseri prekürsor lezyonları ile yakın ilişkisi nedeniyle De Marzo ve ark. prostat kanserinin kaynağının, sıklıkla yüksek gradeli PIN odakları ile iç içe geçmiş şekilde bulunan, proliferatif enflamatuvar atrofi (PIA) alanları olduğunu ileri sürmüşlerdir (2).

Konakçı bağışıklık ve enflamatuvar cevabının kanser gelişimi ile ilişkisi öteden beri bilinmektedir. Ancak, prostatik enflamasyon ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi test etmek oldukça güçtür. Çünkü, 40-79 yaş arası erkeklerin %9'unda semptomatik prostatit bulunmasına karşın, asemptomatik prostatit neredeyse tüm prostat biyopsi ya da rezeksiyon spesimenlerinde karşımıza çıkmaktadır (3,4). Dolayısı ile gerçek anlamda "enflamasyonsuz" bir kontrol grubu yok gibi görünmektedir. Bundan başka, farklı coğrafi bölgelerdeki insidans, prevalans, başlama yaşı ve doğal seyri bilinmediğinden, semptomatik prostatit ile prostat kanseri arasındaki ilişki toplum çalışmalarında test edilememiştir. Epidemiyolojik çalışmalar açısından bir diğer sıkıntı da, semptomatik prostatitli olguların prostat enflamasyonu olmayan erkeklere göre daha fazla doktora gitme, daha yüksek PSA düzeylerine sahip olma ve bu sebeple bu hastalara daha fazla biyopsi yapılması olasılığının bulunmasıdır. Bu nedenle artmış gibi görünen insidans, aslında sadece daha fazla olgunun daha erken yakalanmasına bağlı olabilir (3,4). Dolayısı ile semptomatik prostatiti olan olgularda var olan kanserlerin çoğu saptanmakta iken, asemptomatik olgularda bu kanserlerin önemli bir bölümü gizli kalmaya devam

“Konakçı bağışıklık ve enflamatuvar cevabının kanser gelişimi ile ilişkisi öteden beri bilinmektedir. Ancak, prostatik enflamasyon ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi test etmek oldukça güçtür. Çünkü, 40-79 yaş arası erkeklerin %9'unda semptomatik prostatit bulunmasına karşın, asemptomatik prostatit neredeyse tüm prostat biyopsi ya da rezeksiyon spesimenlerinde karşımıza çıkmaktadır^{3,4}. Dolayısı ile gerçek anlamda “enflamasyonsuz” bir kontrol grubu yok gibi görünmektedir.”

“Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalar kronik enflamasyonun prostat kanserindeki rolünü indirekt olarak araştırmıştır. Topluma dayalı bir olgu-kontrol çalışmasında gonore ya da sifiliz öyküsü bulunan erkeklerde daha yüksek oranda prostat kanseri bulunduğu (OR 1,6 %95 CI: 1.2-2.1) ve 3 veya daha fazla enfeksiyon atağı geçirenlerde bu oranın daha da arttığı (OR 3.3, %95 CI: 1.4 – 7.8) gösterilmiştir.”

ediyor olabilir. Ayrıca, asemptomatik prostatit olgularının çoğunda altta yatan patojen bilinmemektedir.

Tüm bu tartışmalara karşın, etken mikroorganizma ve prostatit semptomları farklı bile olsa, cinsel yolla bulaşan hastalıkların artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular enfeksiyona yol açan mikroorganizmalardan ziyade, kronik enfeksiyona karşı ortaya çıkan enflamatuvar olayın prostat kanseri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (5,6).

Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik çalışmalar kronik enflamasyonun prostat kanserindeki rolünü indirekt olarak araştırmıştır. Topluma dayalı bir olgu-kontrol çalışmasında gonore ya da sifiliz öyküsü bulunan erkeklerde daha yüksek oranda prostat kanseri bulunduğu (OR 1,6 %95 CI: 1.2-2.1) ve 3 veya daha fazla enfeksiyon atağı geçirenlerde bu oranın daha da arttığı (OR 3.3, %95 CI: 1.4 – 7.8) gösterilmiştir (6). Yine, 1971 ve 2000 yılları arasında yayımlanmış olan 23 olgu-kontrol çalışmasının meta-analiz sonuçları, genel olarak cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olan erkeklerde 1.44 kat, Sifiliz öyküsü olanlarda 2.3 ve gonore için 1.34 kat artmış prostat kanseri riski bildirmiştir (7). Bundan başka prostat kanseri ile sifiliz ve HPV serotipleri 16 ve 18'e karşı dolaşımda antikör bulunması arasında doğrudan bir ilişki olduğu da rapor edilmiştir (6,8,9).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan başka, prostatit ile ilgili yapılmış 11 olgu-kontrol ça-

alışmasının meta-analiz sonuçları da herhangi bir prostatit öyküsünün artmış prostat kanseri riski (OR: 1,57) ile birlikte olduğunu göstermiştir (5). Ancak bu çalışmalarda prostatit semptomları nedeniyle, hekime başvurma ve ileri tetkikler nedeniyle daha fazla prostat kanseri tanısı konulmuş olma olasılığı da göz ardı edilmemelidir.

Prostat kanseri gelişiminde enfeksiyöz bir etkenin rolü olabileceğine ilişkin bir çalışmada, 16 Sr RNA'yı kodlayan non spesifik bakteriyel ribozomal RNA gen dizilerinin prostat kanseri tanısı ile yapılan prostatektomi spesimenlerinde saptanmasına karşın, steril koşullarda donörlerden elde edilen prostat dokularında bulunmadıkları bildirilmiştir (10).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve prostatit ile ilgili bu veriler, prostat kanserinin gelişimine ilişkin diğer bilgilerimizi etkileyebilir. Örneğin, genetik çalışmalar prostat kanserindeki hereditör komponentin diğer tüm kanserlerden daha fazla olduğunu göstermiştir (11-13).

Prostatik enflamasyonun prostat kanserine genetik yakınlık üzerine ne gibi etkisinin olabileceği tartışmalıdır. Ancak, bir ailenin pek çok üyesinin prostat kanseri riskini arttıran bir enfeksiyona yakalanması genetik yakınlığı taklit edebilir. Ayrıca, prostatik enflamasyon veya enfeksiyon prostat kanseri gelişimine katkıda bulunuyor ise, prostat kanseri gelişiminde rolü olan genlerin bir bölümü enfeksiyona karşı olan yanıtın düzenlenmesinde rol alıyor olabilir. Örneğin RNASEL, viral enfeksiyon ile aktive olan ve İnterferon tarafından uyarılan RNA yıkım yolunu üzerinde bulunan latent bir endoribonükleaz bileşenini kodlayan gen olup, prostat kanseri gelişiminden sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (14,15). Bu gene ait *Glu 256x*, *Met11le* ve *Arg 462 Gln* alelleri defektif bir RNASEL enzimi yapımına neden olmaktadır (16). Bu defektif yapıların hangi yolla prostat kanserine neden oldukları kesin değildir. Ancak RNASEL geni olmayan farelerde interferon alfa antiviral aktivitesinde azalma ve apoptosis indüksiyonunda yetersizlik gözlenmiştir (17).

MSR1, yine dokudaki enflamatuvar olaylarda rolü olan ve homotrimetrik makrofaj “scavenger” reseptör alt ünitelerinin yapısını kodlayan bir gen olup, bu alt üniteler bakteriyel lipopolisakarit, lipoteichoic asid ve okside serum lipoproteinlerini bağlama yeteneğine sahiptirler. Bu gendeki mutasyonların da prostat kanseri riskini arttırdıkları öne sürülmüştür (18). *Arg 293x MSR1* aleli sporadik prostat kanserli hastaların % 2,52 'sinde saptanırken, hastalığı olmayan olgularda bu oran % 0,39 (p: 0,047) olarak bulun-

muştur (18). Tüm bu bulguları destekleyecek biçimde, prostat içinde MSR 1 ekspresyonu özellikle enflamasyon bölgelerindeki makrofajlar ile sınırlıdır (19,20). Makrofaj fonksiyonlarındaki aksama ile kanser gelişimi arasındaki ilişki net olmamakla beraber MsrA geni olmayan farelerin özellikle *Listeria monositogenez*, *Staphylococcus aureus*, *E.Coli* ve *H. Simplex* virüs tip 1 enfeksiyonlarına, dolayısıyla enflamasyona yakınlıkları artmaktadır (19).

Tüm bu bilimsel verilerin ışığı altında, son yıllarda karsinogeneze yol açan kronik enflamasyon ile ilgili bir hipotez geliştirilmiştir (21). Bu hipoteze göre, enfeksiyona bir cevap olarak fagositik hücreler bakterisidal reaktif oksijen (örn. Nötrofiller; superoksit ve tek oksijen) ve nitrojen (örn. Makrofajlar; nitrik oksit) türleri oluşturmakta ve bunlarla hücrelerde (örn. membran lipid peroksidasyonu ve protein sülfidril grup oksidasyonu) ve DNA (örn. alkilasyon, deaminasyon, oksidasyon ve kromozom kırılmaları) da hasarlanmaya yol açmaktadırlar. Epitelyal hücrelerin bu ortamda çoğalmaları, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştiren mutasyonlar ile sonuçlanabilmekte ve sonuçta karsinogenezin başlangıç süreci ortaya çıkabilmektedir.

Bu hipotezin de ortaya koyduğu gibi oksidasyonu ve enflamatuvar süreci tetikleyen-idame ettiren moleküller karsinogenez açısından önem taşımaktadır. Genetik epidemiyoloji çalışmaları, oksidanlara karşı koruyucu enzimler ve enflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin prostat kanseri

“Prostat kanserinin moleküler patogenezinde prostatik enflamasyonun rolü olduğuna ilişkin en önemli bulgu GSTP1 geninde görülen somatik inaktivasyondur. Bu gen “π” sınıfı glutatyon S Transferaz (GST) enziminin yapımından sorumludur. GST'ler kimyasal yok edici glutatyonun değişik reaktif kimyasal ve oksidan maddelere bağlanmasını katalize ederek hücreleri kanser gelişimine karşı korumaktadırlar²⁸.”

“Prostat kanseri ile enflamasyonun ilişkili olabileceğini gösteren bu moleküler verilerin yanı sıra, histolojik olarak da saptanan bulgular mevcuttur. Buna en tipik örnek, proliferatif enflamatuvar atrofi (PIA) dir. Bu terim, tipik olarak atrofik olmakla beraber, proliferasyon gösteren prostatik epitelyal hücrelerden oluşan ve çoğu zaman aktif enflamatuvar hücrelerin yakınında bulunan, fokal prostatik lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır²⁹.”

ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. “Alfa Tokoferol, Beta Karoten Kanseri Önleme “çalışması sırasında yapılan bir olgu-kontrol araştırması, prostat kanseri riskini arttıran oksidatif hasardan hücreleri koruyan Mn SOD isimli mitokondrial enzimi kodlayan genin *Ala 16 Val* alelinin yüksek prostat kanseri riski ile ilgili olduğunu göstermiştir (OR 1.72 , %95 CI: 0,96- 3.08) (22). Bir başka olgu-kontrol çalışmasında oksidatif genom hasarını tamir eden bir enzimi kodlayan *hOGG1* isimli genin bazı varyantlarının da artmış prostat kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23).

Enflamatuvar sürecin bir parçası olan sitokinlerin prostat kanserindeki rolü üzerinde yapılan çalışmalarda en fazla veri IL-6 hakkında elde edilmiştir. IL-6 ve reseptörünün düzeyleri insan prostat kanseri dokusunda, organa sınırlı hastalıkta bile, normal prostat dokusuna oranla çok daha yüksektir ve IL-6 reseptör ekspresyonu proliferasyon ile doğrudan orantılıdır (24).

Ayrıca prostat kanserli erkeklerde özellikle de hormon refrakter hastalıkta IL-8, IL-1 β , TNF- α gibi pro-enflamatuvar sitokinler ile IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (25,26). Tüm bu bilgilere ilaveten, enflamasyonda son derece önemli bir yere sahip olan IL-8, VEGF ve IL-10 genlerinin promotör bölgelerinde oluşan tek nükleotid polimorfizmlerinin de prostat kanseri gelişme riskini etkiledikleri bildirilmiştir (27).

Prostat kanserinin moleküler patogenezinde prostatik enflamasyonun rolü olduğuna ilişkin en önemli bulgu GSTP1 geninde görülen somatik inaktivasyondur. Bu gen “ π ” sınıfı glutatyon S Transferaz (GST) enziminin yapımından sorumludur. GST’ler kimyasal yok edici glutatyonun değişik reaktif kimyasal ve oksidan maddelere bağlanmasını katalize ederek hücreleri kanser gelişimine karşı korumaktadırlar (28). Somatik CpG adacıklarının hipermetilasyonu sonucu ortaya çıkan genetik sessizleşmeye bağlı transkripsiyon kaybı hemen her zaman prostat kanseri gelişimine eşlik etmektedir (28). Normal prostat dokusunda GSTP1 bazal epitelyal hücreler tarafından sentez edilirken, kolumnar sekretuar hücrelerden sentez edilmemektedir. Ancak tipik olarak prostatik enflamasyon bölgelerinde GSTP1 ekspresyonu yüksek düzeylere ulaşmakta, buna karşın PIN ve prostatik karsinom alanlarında GSTP1 ekspresyonu kaybolmaktadır (28,29).

GSTP1 ekspresyon kaybı kimyasal karsinogenlere karşı yeterli savunmanın yapılamaması anlamı taşımaktadır. Örneğin GSTP1 ekspresyonu bulunmayan LNCaP hücreleri, iyi pişmiş ya da yanmış etlerde bulunan *PhIP* isimli karsinogene ekspoze olduklarında, genetik modifikasyon sonucu GSTP1 ekspresyonu yapabilir hale getirilen LNCaP hücrelerine göre daha fazla genomik hasara uğramaktadırlar (30). Benzer şekilde GSTP 1/2 genleri inaktif olan farelerde *7,12 dimetil benz[a]antrasen* isimli karsinogenin topikal olarak uygulanması sonucunda daha fazla sayıda cilt tümörünün geliştiği gösterilmiştir (31).

Enflamasyonun prostat kanseri gelişiminde rolü olduğunu destekleyen moleküler verilerden bir bölümü, enflamasyonun en önemli mediyatörlerinden biri olan COX-2 molekülüne aittir.

COX-2 prostaglandin metabolizmasında önemli bir enzim olup, özellikle enflamasyon, doğum, ovulasyon gibi prostaglandin yapımına geçici olarak ihtiyaç duyulduğu durumlarda işlev görmektedir (32). Son yıllarda yapılan araştırmalar COX-2 aşırı ekspresyonunun kanser progresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, COX-2’nin yukarı (up) regülasyonunun karsinogenezdeki temel basamaklardan biri olduğunu düşündürmektedir (34). Bir dizi çalışmada prostat kanseri dokusunda COX-2 mRNA ve protein ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır (35,36). Karsinogenez sürecinde önemli bir role sahip olduğunu düşündürecek şekilde COX-2 aşırı ekspresyonunun Bcl-2 ekspresyonunu artırdığı ve apoptozisi azalttığı gös-

terilmiştir (37). Bu bilgilerin doğal bir uzantısı olarak COX-2 inhibisyonu ile prostaglandin sentezini engelleyen ilaçların kanser gelişimini engelleyici etkileri olması gerektiği düşünülebilir. Aslında bu bilgiler literatürde mevcuttur.

Epidemiyolojik çalışmalar düzenli olarak aspirin veya diğer NSAID’ları kullanan kişilerde bazı kanserlerin gelişme riskinin azaldığını göstermiştir (3,38,39). NSAID’ların prostat kanseri gelişimini engelleme konusundaki rollerine ilişkin epidemiyolojik veriler kesin değildir. Yapılan bir çalışmada günlük olarak düzenli ibuprofen veya aspirin kullanımının prostat kanseri riskini %66 oranında azalttığı (OR: 0,34, 95% CI: 0,2-0,58, p < 0,01) gösterilmiştir (40). Yakın zamanda, yaşları 50-79 arasında olan 1392 erkekte yapılan bir başka çalışmada, günlük NSAID kullanımının 60 yaş ve üzerindeki erkeklerde prostat kanseri insidansını düşürebileceği saptanmıştır (41).

Prostat kanseri ile enflamasyonun ilişkili olabileceğini gösteren bu moleküler verilerin yanı sıra, histolojik olarak da saptanan bulgular mevcuttur. Buna en tipik örnek, proliferatif enflamatuvar atrofi (PIA) dir. Bu terim, tipik olarak atrofik olmakla beraber, proliferasyon gösteren prostatik epitelyal hücrelerden oluşan ve çoğu zaman aktif enflamatuvar hücrelerin yakınında bulunan, fokal prostatik lezyonları tanımlamak için kullanılmaktadır (29).

PIA hücreleri pek çok stres belirtisi göstermektedirler ve bunların içerisinde GSTP1, GSTA1 ve COX-2 ekspresyonunun uyarılmasının yanı sıra, bazal epitelyal hücrelerinin kolumnar epitelyal hücrelere farklılaşmasının uyarılması da sayılabilir (42,43).

PIA lezyonlarının prostat kanserinin prekürsörleri olabileceğini gösteren önemli veriler elde edilmiştir. PIA lezyonlar çoğu zaman doğrudan PIN ya da prostat kanseri odaklarının hemen yanında yer almaktadır (44). Bundan başka söz konusu lezyonlar prostat kanseri gelişimi açısından önemli olabilecek moleküler değişiklikleri de göstermektedirler. Prostat kanserlerinin %20 kadarında mevcut olan p53 mutasyonları, PIA lezyonlarının %5,3 ’ünde saptanmıştır (45). 8. kromozom sentromerik bölgesindeki DNA dizilerinin sayısal artışı prostat kanserlerini %6’sında gözlenirken, PIA lezyonlarının %4’ünde ortaya çıkmaktadır (46).

Bunlardan başka, prostat kanserlerinin %90’ından fazlasında saptanan GSTP1 CpG adacık hipermetilasyonu PIA lezyonlarının %7.3’ünde bulunmaktadır (47). GSTP1 ekspresyon kaybı PIA lezyonlarından PIN lezyonlara geçiş aşamasını belirliyor olabilir ve enflamatuvar oksidanlara karşı savunma

sistemindeki bozulmanın prostatik karsinogenez başlatacağı teorisi ile uyumludur (20). Bu durum aynen mide kanserinin patogenezi benzemektedir. Burada da *Helicobacter pylori* ile oluşan kronik enfeksiyon kronik enflamasyonu, buna bağlı olarak epitelde enflamatuvar hasar ve antrumda

epitelial atrofi ve displazinin gelişimi ile sonuçlanmakta ve kanser gelişimini tetiklemektedir (48).

Ancak, PIA lezyonlarının prostat kanserinin prekürsoru mu olduğu, yoksa kanser gelişimi için uygun bir ortama mı işaret ettiği, henüz net değildir.

Sonuç olarak, bu gün için kabul gören hipotez, kronik enflamasyonunun uygun ortamı sağlayarak kanser gelişimini önemli ölçüde artırdığı ve mevcut bilimsel verilerin bu hipotezi destekler nitelikte olduğudur.

Kaynaklar

1. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T and Garrett KL: Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? J Urol. 173: 1969-74, 2005.
2. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, Isaacs WB and Nelson WG: Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. J Cell Biochem. 91: 459-77, 2004.
3. Roberts RO, Lieber MM, Rhodes T, Girman CJ, Bostwick DG and Jacobsen SJ: Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. Urology. 51: 578-84, 1998.
4. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ and Venable DD: The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. J Urol. 169: 589-91, 2003.
5. Dennis LK, Lynch CF and Torner JC: Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. Urology. 60: 78-83, 2002.
6. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG *et al.*: Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. Br J Cancer. 82: 718-25, 2000.
7. Dennis LK and Dawson DV: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. Epidemiology. 13: 72-9, 2002.
8. Hisada M, Rabkin CS, Strickler HD, Wright WE, Christianson RE and van den Berg BJ: Human papillomavirus antibody and risk of prostate cancer. Jama. 283: 340-1, 2000.
9. Dillner J, Knekt P, Boman J, Lehtinen M, Af Geijerstam V, Sapp M, Schiller J, Maatela J and Aromaa A: Sero-epidemiological association between human-papillomavirus infection and risk of prostate cancer. Int J Cancer. 75: 564-7, 1998.
10. Hochreiter WW, Duncan JL and Schaeffer AJ: Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. J Urol. 163: 127-30, 2000.
11. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B and Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 89: 3367-71, 1992.
12. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A and Hemminki K: Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 343: 78-85, 2000.
13. Smith JR, Freije D, Carpten JD, Gronberg H, Xu J, Isaacs SD, Brownstein MJ, Bova GS, Guo H, Bujnovszky P *et al.*: Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science. 274: 1371-4, 1996.
14. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, Sood R, Robbins C, Xu J, Faruque M, Moses T, Ewing C, Gillanders E *et al.*: Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nat Genet. 30: 181-4, 2002.
15. Zhou A, Hassel BA and Silverman RH: Expression cloning of 2-5A-dependent RNAase: a uniquely regulated mediator of interferon action. Cell. 72: 753-65, 1993.
16. Xiang Y, Wang Z, Murakami J, Plummer S, Klein EA, Carpten JD, Trent JM, Isaacs WB, Casey G and Silverman RH: Effects of RNase L mutations associated with prostate cancer on apoptosis induced by 2',5'-oligoadenylates. Cancer Res. 63: 6795-801, 2003.
17. Zhou A, Paranjape J, Brown TL, Nie H, Naik S, Dong B, Chang A, Trapp B, Fairchild R, Colmenares C *et al.*: Interferon action and apoptosis are defective in mice devoid of 2',5'-oligoadenylate-dependent RNase L. Embo J. 16: 6355-63, 1997.
18. Xu J, Zheng SL, Komiya A, Mychaleckyj JC, Isaacs SD, Hu JJ, Sterling D, Lange EM, Hawkins GA, Turner A *et al.*: Germline mutations and sequence variants of the macrophage scavenger receptor 1 gene are associated with prostate cancer risk. Nat Genet. 32: 321-5, 2002.
19. Platt N and Gordon S: Is the class A macrophage scavenger receptor (SR-A) multifunctional? - The mouse's tale. J Clin Invest. 108: 649-54, 2001.
20. Nelson WG, De Marzo AM and Isaacs WB: Prostate cancer. N Engl J Med. 349: 366-81, 2003.
21. Coussens LM and Werb Z: Inflammation and cancer. Nature. 420: 860-7, 2002.
22. Woodson K, Tangrea JA, Lehman TA, Modali R, Taylor KM, Snyder K, Taylor PR, Virtamo J and Albanes D: Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, alpha-tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study (Finland). Cancer Causes Control. 14: 513-8, 2003.
23. Xu J, Zheng SL, Turner A, Isaacs SD, Wiley KE, Hawkins GA, Chang BL, Bleecker ER, Walsh PC, Meyers DA *et al.*: Associations between hOGG1 sequence variants and prostate cancer susceptibility. Cancer Res. 62: 2253-7, 2002.
24. Giri D, Ozen M and Ittmann M: Interleukin-6 is an autocrine growth factor in human prostate cancer. Am J Pathol. 159: 2159-65, 2001.
25. Veltri RW, Miller MC, Zhao G, Ng A, Marley GM, Wright GL, Jr., Vessella RL and Ralph D: Interleukin-8 serum levels in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. Urology. 53: 139-47, 1999.
26. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB and Epstein JI: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. Lancet. 361: 955-64, 2003.
27. McCarron SL, Edwards S, Evans PR, Gibbs R, Dearnaley DP, Dowe A, Southgate C, Easton DF, Eeles RA and Howell WM: Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer. Cancer Res. 62: 3369-72, 2002.
28. Lin X, Tascilar M, Lee WH, Vles WJ, Lee BH, Veeraswamy R, Asgari K, Freije D, van Rees B, Gage WR *et al.*: GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. Am J Pathol. 159: 1815-26, 2001.
29. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI and Nelson WG: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol. 155: 1985-92, 1999.
30. Nelson CP, Kidd LC, Sauvageot J, Isaacs WB, De Marzo AM, Groopman JD, Nelson WG and Kensler TW: Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1. Cancer Res. 61: 103-9, 2001.
31. Henderson CJ, Smith AG, Ure J, Brown K, Bacon EJ and Wolf CR: Increased skin tumorigenesis in mice lacking pi class glutathione S-transferases. Proc Natl Acad Sci U S A. 95: 5275-80, 1998.
32. Bakhle YS: COX-2 and cancer: a new approach to an old problem. Br J Pharmacol. 134: 1137-50, 2001.
33. Leahy KM, Koki AT and Masferrer JL: Role of cyclooxygenases in angiogenesis. Curr Med Chem. 7: 1163-70, 2000.
34. Prescott SM and Fitzpatrick FA: Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. Biochim Biophys Acta. 1470: M69-78, 2000.
35. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG and Mukhtar H: Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. Prostate. 42: 73-8, 2000.
36. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, Kawamura M, Tsubouchi Y, Chargui J, Yoshimura N, Hla T and Wada S: Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. Cancer. 89: 589-96, 2000.
37. Tsujii M and DuBois RN: Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. Cell. 83: 493-501, 1995.
38. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD and Shapiro S: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 9: 119-23, 2000.
39. Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, Warshauer ME, Stolley PD and Shapiro S: A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst. 83: 355-8, 1991.
40. Nelson JE and Harris RE: Inverse association of prostate cancer and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. Oncol Rep. 7: 169-70, 2000.
41. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM and Jacobsen SJ: A population-based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. Mayo Clin Proc. 77: 219-25, 2002.

42. Parsons JK, Nelson CP, Gage WR, Nelson WG, Kensler TW and De Marzo AM: GSTA1 expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human prostate tissue. *Prostate*. 49: 30-7, 2001.
43. van Leenders GJ, Gage WR, Hicks JL, van Balken B, Aalders TW, Schalken JA and De Marzo AM: Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. *Am J Pathol*. 162: 1529-37, 2003.
44. Putzi MJ and De Marzo AM: Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 56: 828-32, 2000.
45. Takayama H, Shin M, Nonomura N, Okuyama A and Aozasa K: p53 mutations in prostatic intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis of laser capture microdissected specimens from non-transition and transition zones. *Jpn J Cancer Res*. 91: 941-7, 2000.
46. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA and Rubin MA: Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol*. 158: 1767-73, 2001.
47. Nakayama M, Bennett CJ, Hicks JL, Epstein JI, Platz EA, Nelson WG and De Marzo AM: Hypermethylation of the human glutathione S-transferase-pi gene (GSTP1) CpG island is present in a subset of proliferative inflammatory atrophy lesions but not in normal or hyperplastic epithelium of the prostate: a detailed study using laser-capture microdissection. *Am J Pathol*. 163: 923-33, 2003.
48. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY *et al.*: Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama*. 291: 187-94, 2004.