

Prostat kanseri için koruyucu ilaç yaklaşımları 'chemoprevention-ilaçlar'

Taner Divrik

Tepecik Eğitim Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

Prostat kanseri epidemiyolojisi, bu hastalığın etiyolojisinde hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Prostat kanser insidansındaki ve hatta mortalitesindeki oranların coğrafik bölgelere göre büyük farklılıklar göstermesi, erkekteki ilk kanserin gelişiminde çevresel faktörlerin bir etkisinin olduğu savını destekliyor (1, 2). Ülkelere göre prostat kanser oranlarındaki farklılık hatırı sayılır büyüklüktedir. Prostat kanser insidansı Çin'de 0,5/100.000 iken, ABD'de 102,1/100.000, İsveç'te 135,5/100.000 dir (3). Değişik coğrafik bölgelerde tümör görülme oranlarındaki büyük farklılık, kanser stimülasyonunda ve/veya inhibisyonunda nutrisyonel faktörlerin de etkili olabileceği olasılığını ortaya atmıştır. Çin ve Japonya'dan Hawaii ve Kuzey Amerika'ya göç edenlerin başlangıçtaki düşük prostat kanseri insidanslarının, birkaç kuşak sonrası göç ettikleri ülkenin yerli vatandaşlarının insidanslarına ulaşması diyet ile kanser arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (4, 5).

Neden chemoprevention, niye prostat kanseri?

Henüz kanıtlanmış kanserleri tedavi etmektense onların oluşumunu engellemek onkolojide çekici bir yaklaşımdır.

"Chemoprevention", tümör indüksiyonunu önlemeyi, kanserin inhibisyonunu sağlamayı ya da kanser progresyonunu geciktirmeyi amaçlayan ilaçların ya da diğer ajanların (doğal ya da sentetik) uygulanmasına dayanır. "Chemopreventive" stratejilerin gelişmesi, prostat hastalığında karsinogenez mekanizmalarının aydınlatılmasıyla ve bu mekanizmalarla etkileşebilen ajanların bulunmasıyla mümkündür. Yüksek prevalansı, malignite ve klinik öncesi uzun doğal seyri, bilinen risk faktörleri, hormon bağımlı olması, ideal bir tümör belirleyicisinin (PSA) ve prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN) gibi prekürsör lezyonların varlığı, "chemoprevention" çalışmaları için prostat kanserini öncelikli hedef yapmıştır (6, 7).

Kanser gelişiminde rol oynayan mekanizmalar

1. Hücre proliferasyonunu (çoğalmasını) ve migrasyonunu (göçünü) düzenleyen genlerin, dış faktörlere maruz kalarak hasara uğraması.
2. Normal dokuyu kuşatan tümör hücrelerinin ve onların prekürsörlerinin (öncülerinin) selektif çoğalması.
3. Normal şartlarda kopya edilen hücrelerin büyümesini önleyen (doğal inhibisyon) Apoptosis'in (programlanmış hücre ölümü) düzenliliği (8).

Kanser oluşumunda rol oynadığı sanılan faktör ve ajanlar

1. Obezite

Tanım olarak, adipoz dokunun aşırı birikimidir. Vücut kütle indeksi (BMI), kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine (kg/m^2) bölünmesiyle hesaplanır. Yetişkinler için, $\text{BMI} > 30$; obezite, 26-29: şişman ve < 26 ; normal kabul edilir. Obez kadınlarda, endometrial kanserde, serviks, over ve göğüs kanserinde, obez erkeklerde, prostat ve kolorektal kanserinin artmış prevalansı bildirilmiştir (9). Birçok çalışma obezitenin ve yüksek yağ oranlı diyetin malign ve malign olmayan hastalıklarla olan ilişkisini göstermiştir. Tüm kanserlerin yaklaşık %35'inin olası nedeni diyete bağlı faktörlerdir. Adipoz dokunun, karsinojenler için anahtar role sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Adipoz doku, makrofaj fonksiyonunu etkileyerek immun yetersizliğe yol açabilen lipidler için bir depodur ve gonadal steroid prekürsörlerinde olduğu gibi, mutajenik peroksidasyona uğramış lipidler için de bir kaynak olarak hizmet verebilir. Ayrıca vazoaaktif peptidler ve büyüme faktörleri de adipoz dokuda yoğun miktarlarda tanımlanmışlardır.

2. Enerji alımı ve yağlar

Prostat kanser riski, enerji alımı düşük olan erkeklere göre, enerji alımı fazla olanlarda yaklaşık %70 daha fazla bildirilmiştir (10). Hayvansal kökenli yağların androjenlere dönüştüğü ve bunun sonucu olarak da prostatın androjenik uyarımının arttığı ileri sürülmüştür. "Polyunsaturated" yağların (Ör. Linolenic asid) kaynağı mısır yağı ve ayçiçeği yağıdır. Bu yağların DNA'ya ve diğer hücre elemanlarına hasar verici etkiye sahip oldukları, hücre proliferasyonunu, immun savunmayı, doku invazivliğini ve tümörün metastatik yayılımını etkilediği düşünülmektedir (11). Temel olarak kırmızı ette, tereyağında ve bitkisel yağlarda (Soya yağı, Kolza tohumu yağı) bulunan α Linolenic asidin, tüketim oranıyla prostat kanseri riski arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12). Omega-3 yağ asidlerinin, prostat kanser hücre kültürlerini (LNCaP) inhibe ettiği gösterilmiştir. Omega-3 yağ asidleri esas olarak yağlı balıklardan elde edilir ve Eicosanoid sentez inhibitörlerinin, in vitro tümör hücre proteolitik enzim aktivitelerini düzenleyerek, kanser hücre invazyonunu bloke ettiği bulunmuştur (13).

Henüz kanıtlanmış kanserleri tedavi etmektense onların oluşumunu engellemek onkolojide çekici bir yaklaşımdır. "Chemoprevention", tümör indüksiyonunu önlemeyi, kanserin inhibisyonunu sağlamayı ya da kanser progresyonunu geciktirmeyi amaçlayan ilaçların ya da diğer ajanların (doğal ya da sentetik) uygulanmasına dayanır. "Chemopreventive" stratejilerin gelişmesi, prostat hastalığında karsinogenez mekanizmalarının aydınlatılmasıyla ve bu mekanizmalarla etkileşebilen ajanların bulunmasıyla mümkündür.

3. Yaşlanma

Yaşlanma sırasında immün sistemde oksidasyon ürünlerinin artışı, kanserin başlaması ve/veya progresyonu için sorumlu olabilecek diğer mekanizmadır. Yaşlı hastaların hücrelerindeki mitokondri, lipidleri metabolize etmede yetersiz kalır ve oksidatif hasar verici ajanların birikimine neden olur. Superoxide, hydroxy radical, hydrogen peroxid ve peroxyinitrit (Nitric oxid'in superoxide ile etkileşimi sonucu oluşur), bu tip hasara yol açan serbest radikallerdir. Obezitede olduğu gibi, daha fazla dolaşan lipidler, yaşlanmış mitokondri üzerine daha fazla stres demektir (14, 15).

4. Diğer ajanlar

Neoplazide rol oynadığı sanılan diğer ajanlar, çoğu dokularda çeşitli miktarlarda bulunan polypeptid growth faktörlerdir, çeşitli hücre tiplerinde "anjiogenezi" ve "mitogenezi" arttırırlar ve böylece yara iyileşmesi ve organ formasyonunda rol oynarlar. Bu grup içinde keşfi en erken olanlardan biri fibroblast growth faktördür (FGF). 146 amino asid polipeptid olan temel FGF (bFGF veya FGF-2) mezodermden ve ektodermden köken alan hücreler için güçlü bir mitojendir,

ayrıca endotelial hücre proliferasyonunu stimüle eden güçlü bir anjiogenik faktördür (16). FGF-2'ye homolog growth faktörler izole edilmiştir (Heparin-binding growth faktör) ve bunların ürolojik epitelyal ve stromal hücreler için mitojenik oldukları gösterilmiştir (17, 18). Nguyen ve ark. karsinogenezde growth faktörlerin rolünü destekleyen bir çalışmada, serum FGF-2 düzeyi ile kanser sonuçları arasında ilişki bildirmişlerdir, yine idrar ve/veya serumda olduğu gibi, primer tümördeki bazı büyüme faktörlerinin düzeylerinin kanser progresyonu ile ilişkili olduğunu ve tümör belirleyicisi olarak rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Cohen ve ark. serum Insulin-like growth faktörün (IGF) prostat kanseri için klinik bir tümör belirleyicisi olduğunu ve laboratuvar ortamında prostat kanser hücrelerini stimüle ettiğini bildirmişlerdir (20). Adipoz doku sadece anjiogenik büyüme faktörlerinin kaynağı değil aynı zamanda kolesterol ve trigliserid'in de büyük bir deposudur. Testosteron ve androstenedion gibi kolesterol metabolitleri, androjen reseptörlerinin regülasyonu yoluyla prostat epitelyal ve stromal hücre büyümesini uyarabilir (21).

Chemoprevention'da kullanılabilir ajanlar

A. Hormonal ajanlar

Prostat kanserinin gelişmesi androjenlerin varlığına ve yaşlanmaya bağlıdır, bu da hormonal "prevention" ın çıkış noktasıdır. Bu konuyla ilgili gözlemlerin ilki, 5- α Redüktaz (5AR) için gen kodlayıcı olan SRD5A2'nin tek bir nükleotid polimorfizimi ile oluşan Androjen duyarlılığı ya da yetersizliğinin görüldüğü kişisel klinik çalışmalardan elde edilmiştir. Testosteronu (T), reseptör düzeyinde büyük ölçüde daha etkili bir androjen olan Dihydrotestosteron'a (DHT) çeviren enzimi, bu tip-2 isoform kodlar. Androjen reseptör düzeyinde DHT, testosterona göre muhtemelen 4-5 kat daha potenttir (22). Çocukluk ya da erken ergenlik döneminde yapılan kastrasyonun BPH ve prostat kanserinin gelişimini önlediğine dair yaygın bir düşünce vardır (23).

Hormonal ajanların prostat kanserinin gelişimini geciktirdiğine ya da riskini azalttığına dair oldukça fazla veri var, ayrıca prostat kanseri ile ilişkili hormonal faktörlerin sıralandığı birçok yayın bildirilmiştir;

- Prostat kanseri riski yaşla artar (24).
- Hormonal deprivasyon, prostatik epitelyal hücrelerin apoptozisini sağlar (25).
- Serum androjen düzeyleri, risk altındaki etnik popülasyonda daha yüksek bulunmuştur (26).
- 5 alfa-redüktaz'ın yüksek düzeyleri, yüksek DHT düzeyleri ile ilişkilidir ve bu sayede pros-

tatik epitele daha fazla androjenik uyarı olur, 5 alfa-redüktaz aktivitesi, etnik gruplarda direkt olarak prostat kanseri riskiyle ilişkili bulunmuştur (27).

- Genetik varyasyonların yol açtığı, artmış androjenlere bağlı etkiler ile prostat kanserinin artmış riski arasındaki ilişkiler ortaya konmuştur, şöyle ki;

a) Muhtemelen testosteronu metabolize etmedeki yeteneğini azaltan CYP3A4 (Testosteronu oksidize eder) varyasyonları, lokal ileri prostat kanserinin artmış riskiyle ilişkili bulunmuştur (28).

b) Prostat içindeki Androjen konsantrasyonlarının etkisini düzenleyen, Androjen reseptör varyasyonları saptanmıştır (29).

- Siroz gibi düşük Androjen düzeyleri ile ilişkili hastalıkların, prostat kanseri açısından düşük riske sahip olduğu gösterilmiştir (30).

- Östrojen benzeri maddelerin diyetle alınmasının (phytoestrogen ya da soya ürünleri gibi) prostat kanser riskini azalttığı ifade edilmiştir (31).

- Son olarak, androjenlerin prostat üzerine etkisinin en doğru kanıtı, tanısı konmuş kanserin Androjen deprivasyonuna verdiği yanıtıdır (32).

Prostat kanseri için etki sahibi hormonal ajanların başında antiandrojenler ve 5-alfa redüktaz inhibitörleri gelir;

1) Antiandrojenler, steroidal (Cyproterone acetate) ve non-steroidal (Flutamide, nilutamide, bicalutamide) olmak üzere 2 tipten oluşur. Flutamide "prevention" amaçlı olarak klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

2) Prostat içindeki en aktif androjene (DHT) etkisinden dolayı prostat kanseri "prevention" için 5-alfa redüktaz inhibitörlerinin kullanılması umut vericidir. Finasteride, Epristeride ve Dutasteride var olan 5AR inhibitörleridir, Finasteride ile araştırmalar yapılmıştır ve şu anda uygun olan bu formdur. Finasteride primer olarak tip 1 izoenzimi inhibe ederken, Dutasteride ve Epristeride hem tip 1 hem de tip 2 enzimleri inhibe etmektedir (33, 34).

NCI'nın çok merkezli devam eden bir çalışmasında, flutamide ile flutamide + tomerifene (antianjiogenez ve antimikrotubuler özelliğe sahip antiestrogen) karşılaştırılmış, fakat henüz sonuçlar bildirilmemiştir.

B. Diyete bağlı ajanlar

Çinko

Çinko'nun, hücre siklusundaki G2/M fazında hücre siklus duraklamasının indüksiyonu ve apoptozisi yoluyla insan prostat kanser hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (35).

Normal şartlarda sitrat'ın olması gerekenden çok daha yüksek düzeyde sekresyonu ve birikimi, prostat glandının esas fonksiyonlarından birisidir. Sitrat gibi çinko'nun da vü-

cutta en yüksek seviyede biriktiği yer normal prostat ve BPH dokusudur.

Prostat kanserinde prostat dokusunun sitrat üretme kabiliyeti kaybolur, yine çinko'nun yüksek miktarlardaki birikimi de etkilenir, çinko depolama yeteneği kaybolur, "malign" prostat hücrelerinin yüksek çinko düzeylerini oluşturmadaki yetersizliği, artmış sitrat oksidasyonu ve iki katına çıkmış ATP üretimi ("malignite"nin progresyonu için temel oluşur) ile sonuçlanır (36).

Çinko ile yapılmış ve sonuçları bildirilmiş yeterli sayıda klinik çalışma yok, çalışmaların çoğu deneysel ve çinko'nun etkisinin muhtemel mekanizmalarını açıklamaya yönelik, geniş hasta-denek katılımlı, uzun takipli, prospektif bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

PC-SPES

PC-SPES bitkisel bir karışımdır. Ganoderma Lucidium Karst, Dendranthema morifolium Tzvel, Glycyrrhiza glabra L., Isatis indigotica Fort, Panax pseudoginseng wall, Rabdosia rubescens, scutellaria baicalensis Georgii ve Serenoa repens'den oluşur. Karışım hem phytoestrogenleri hem de flavonları içerir.

Klinik sonuçlar oral PC-SPES'in hormona maruz kalmamış ve hormon dirençli prostat kanserli olgularda serum PSA'sında düşüş yaptığını göstermiştir, bununla birlikte PC-SPES'in kullanımı östrojenlerde görülen artmış tromboemboli riski ile ilişkiliydi.

Mart 2002'de ilacın kardeş bileşeni SPES'de, warfarin ve alprazolam ile kontaminasyon bildirilince, ilacı üreten firma ilacı geri toplattı.

PC-SPES için potansiyel antikanser mekanizmalar;

- Anti-growth etki
- İmmun stimülatör (G.Lucidium)
- SRDA-2 inhibitörü (S.Repens)
- Östrojenik aktivite

Yapılan çalışma sonuçları:

Tiwari, %0,05-0,025 düzeylerindeki diyetle alınan PC-SPES'in tümör insidansının ve büyümesinin doza bağımlı inhibisyonuna neden olduğunu ve anlamlı toksisite görülmediğini bildirdi (37).

Kubota ve ark., PC-SPES'in dikkate değer şekilde LNCaP'nin PC-3'ün ve DU-145 prostat kanser hücre klonlarının büyümesini, yine oral PC-SPES verilen BNX farelerde DU-145 tümörlerin büyümesini inhibe ettiğini göstermişlerdir (38).

DiPaola, birçok modelde PC-SPES'in östrojenik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (39).

De la Taille ve ark., 69 prostat kanserli olguya 3 kapsül/gün (320 mg) PC-SPES vermişler ve tedavi sonrası 2.ayda olguların %82'sinde, 6.ayda %78'inde ve 12.ayda %88'inde PSA'da düşüş bildirmişlerdir (40).

Prostat kanserinin primer "chemoprevention"ı relatif olarak yeni bir yaklaşımdır ve erkeklerde ilk kanserin gelişimini durdurmak ve önlemek adına ümit vericidir. "Chemoprevention", uzun dönem minimal toksisiteye sahip yeni farmasötik ilaçların kullanılmasıyla uygulanabilir. Her yıl diyetin, prostat kanserinin tetikleyicisi ya da inhibitörü olabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya atılıyor.

COENZİM Q10, CoQ10, Ubiquinol-10, Ubidecarenone, Vitamin Q10

CoQ10, mitokondrial elektron transportuna dahil olan ve doğal yoldan oluşan ko-enzimdir.

CoQ10 için potansiyel antikanser mekanizmalar;

- Antioksidan etki
- Membran stabilize edici etki
- Hemapoetik aktivite
- Fagositik aktivite
- Konakçı savunma sisteminin stimülasyonu

Yapılan çalışma sonuçları

CoQ10'un farelerde, kimyasal olarak oluşturulmuş tümörlerin ilk atağını azalttığı, tümör boyutunu küçülttüğü ve mortaliteyi anlamlı derecede düşürdüğü bildirilmiştir (41,42).

Rekürren prostat kanserli 14 olgunun 10'unda CoQ10'un, 60.günden sonra PSA stabilizasyonu yaptığı ve 360 gün sonra %73,6 düşüş gerçekleştirdiği bildirilmiştir (43).

Günümüze kadar bildirilmiş çalışmaların hiçbirisi, yeterli kontrol gruplu ve randomize edilmiş klinik çalışma olarak düzenlenmemiştir, bundan dolayı CoQ10 tedavisinin gerçek etkisi yönünde herhangi bir sonuç çıkarmak şimdilik mümkün değil.

Cyclooxygenase-2 inhibitörleri, NSAID'ler ve Aspirin

Araşidonik asid, COX-1 ve COX-2 enzimleriyle prostaglandinlere (PG) dönüştürülür. COX-1 her yerde eksprese edilirken, COX-2 çeşitli uyarılara cevap olarak salgılanır, en yaygın salgılanma nedeni enflamasyona cevaptır (44).

Yapılan çalışma sonuçları

Aspirinin, NSAID'lerin ve COX-2 inhibitörlerinin anti-neoplastik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Diğer taraftan herhangi bir cyclooxygenaz inhibitör etkisi olmayan ama yukarıda adı geçen ilaçlara benzer ajan olan Sulindac sulfone'un (Exusulind) prostat kanserinde geniş aralıkta "prevention" ve progresyon etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu ajanın kanserdeki etki mekanizması, cyclic guanozin monofosfat fosfodiesteraz'ın inhibisyonu yoluyla cGMP'yi arttırması ve protein kinaz G'yi aktive etmesiyle açıklanmıştır (45).

COX-1 ve COX-2 ekspresyonunun diğer organlara göre prostat glandında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (46).

COX-2'nin insan prostat kanser hücrelerinde esasen eksprese edildiği ve benign glandlara nazaran neoplastik glandlarda daha fazla miktarlarda olduğu bildirilmiştir (47, 48)

COX-2'nin inhibisyonunun prostat kanser hücrelerinde çoklu etkilere neden olduğu ifade edilmiştir (47, 48, 49) ;

- a) Matrigel'in invazyonunun doza bağımlı inhibisyonu
- b) Bcl-2 ekspresyonunun azaltılması yoluyla apoptozisin indüksiyonu
- c) VEGF'ün azaltılması yoluyla tümör büyüme inhibisyonu

Yorum

Prostat kanserinin primer "chemoprevention"ı relatif olarak yeni bir yaklaşımdır ve erkeklerde ilk kanserin gelişimini durdurmak ve önlemek adına ümit vericidir.

"Chemoprevention", uzun dönem minimal toksisiteye sahip yeni farmasötik ilaçların kullanılmasıyla uygulanabilir. Her yıl diyetin, prostat kanserinin tetikleyicisi ya da inhibitörü olabileceğine dair yeni kanıtlar ortaya atılıyor.

Diyet, yaşam şekli, çeşitli bileşikler ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyan veriler birikmekteyse de, bilimsel temele dayanan kanıtın kabul edilen standartlarına ulaşmak için kesin sonuçlar ya da geniş çaplı klinik çalışmalar yoktur. Prostat kanser genetiğinde ya da prostat kanseri oluşumunda diyetle bulunan bileşiklerin rolünü ortaya koymak için klinik, epidemiyolojik verilere ve büyük çaplı, prospektif çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents: comparability and quality of data. *IARC Sci. Publ.* 1992; 120: 45-173.
2. Brawley OW, Thompson IM. Chemoprevention of prostate cancer. *Urology* 1994; 43: 594-9.
3. Heber D, Fair WR, Ornish D. Nutrition and Prostate Cancer: A Monograph from the CAPSURE Nutrition Project, 2nd edn. 1998 CAPSURE.
4. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer: geographical distribution and time trends. *Acta Oncol.* 1991; 30: 133-40.
5. Morton MS, Turkes A, Denis L et al. Can dietary factors influence prostatic disease? *BJU Int.* 1999; 84: 549-54.
6. Kelloff GJ, Lieberman R, Steele VE et al. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur Urol.* 1996; 35: 342-50.
7. Montironi R, Schulman CC. Precursors of prostatic cancer: progression, regression and chemoprevention. *Eur Urol.* 1996; 30: 133-7.
8. Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer? *Sci Am.* 1996; 275: 80-7.
9. Van Itallie T. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 983-8.
10. Rohan TE, Howe GR, Burch JD et al. Dietary factors and risk of prostate cancer: a case-control study in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 145-54.
11. Montironi R, Mazzucchelli R, Marshall JR et al. Prostate cancer prevention: review of target populations, pathological biomarkers and chemopreventive agents. *J Clin Pathol.* 1999; 52: 793-803.
12. Food, Nutrition and Prevention of Cancer: A Global Perspective, pp.310-23. American Institute for Cancer Research, 1997. CAPSURE.
13. Pandali PK, Pilat MJ, Yamazaki K et al. The effects of omega-3 and omega-6 fatty acids on in vitro prostate cancer growth. *Anticancer Res.* 1996; 16: 815-20.
14. Miller AB, Berrino F, Hill M et al. Diet in the aetiology of cancer: a review. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 133-46.
15. Hietanen E, Bartsch H, Bereziat JC et al. Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case control study. *Eur J Nutr.* 1994; 48: 575-86.
16. Yancopoulos GD, Klagsbrun M, Folkman J. Vasculogenesis, angiogenesis, and growth factors. *Cell* 1998; 93: 741-53.
17. Mydlo JH, Bulbul MA, Richon VM et al. Heparin-binding growth factor isolated from human prostatic extracts. *Prostate* 1988; 12: 343-55.
18. Mydlo JH, Heston WDW, Fair WR. Characterization of heparin-binding growth factor from adenocarcinoma of the kidney. *J Urol* 1988; 140: 1575-9.
19. Nguyen M, Watanabe H, Budson AE et al. Elevated levels of an angiogenic peptide bFGF in the urine of patients with a wide spectrum of cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 356-64.
20. Cohen P, Peehl DM, Stamey TA et al. Elevated levels of insulin-like growth factor binding protein-2 in the serum of prostate cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1031-6.
21. Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 564-70.
22. Geller J. Effect of finasteride: A 5-alpha reductase inhibitor on prostate tissue androgens and PSA. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71: 1552-5.
23. Wynder ER, Mabuchi K, Whitmore W. Epidemiology of cancer of the prostate. *Cancer* 1971; 28: 344-68.
24. Miller BA, Hayes RB, Potosky AL et al. Prostate cancer. In: SEER, Cancer Statistical review 1973-1990, U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Publication No.93-2789, pp.6-7.
25. Kyprianou N, Isaacs J. Expression of transforming growth factor-beta in the rat ventral prostate during castration-induced programmed cell death. *Molec Endocrinol* 1989; 3: 1515-22.
26. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, Khaw KT, Wingard DL. A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostate cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 169-73.
27. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992; 339 (8798): 887-9.
28. Rebbeck TR, Jaffe JM, Walk AH et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *JNCI* 1998; 90: 1225-9.
29. Sartor O. Molecular factors in the assessment of prostate cancer risk. In *Advanced Therapy of Prostate Disease*. Resnick MI, Thompson IM, eds. B.C. Decker Inc, Hamilton, Ontario 2000. pp. 44-49.
30. Glantz GM. Cirrhosis and carcinoma of the prostate. *J Urol* 1964; 91: 291-3.
31. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu H et al. Effect of soymilk consumption on serum estrogen and androgen concentrations in Japanese men. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2001; 10 (3): 179-84.
32. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
33. McNulty AM, Audia JE, Bemis KG et al. Kinetic analysis of LY320236: competitive inhibitor of type I and non-competitive inhibitor of type II human steroid 5-alpha reductase. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2000; 72(1-2): 13-21.
34. Gislekog PO, Hermann D, Hammarlund-Udenaes M, Karlsson MO. A model for the turnover of dihydrotestosterone in the presence of the irreversible 5-alpha reductase inhibitors G198745 and finasteride. *Clin Pharmacology & Therapeutics* 1998; 64(6): 636-47.
35. Liang J-Y, Liu Y-Y, Zou J et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999; 40: 200-7.
36. Costello LC and Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer. *Prostate* 1998; 35: 285-96.
37. Tiwari RK, Geliebter J, Garikapaty VP et al. Anti-tumor effects of PC-SPES, an herbal formulation in prostate cancer. *Int J Oncol* 1999; 14(4): 713-9.
38. Kubota T, Hisatake J, Hisatake Y et al. PC-SPES: a unique inhibitor of proliferation of prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Prostate* 2000; 42(3): 163-71.
39. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(12): 785-91.
40. de la Taille A, Buttay R, Hayek O et al. Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer. *J Urol* 2000; 164(4): 1229-34.
41. Bliznakov EG. Coenzyme Q in experimental infections and neoplasia. *Biomed Clin Aspects of CoQ10* 1984; 1:7-84.
42. Bliznakov EG. Effects of stimulation of the host defense system by coenzyme Q10 on dibenzpyrene-induced tumors and infection with Friend leukemia virus in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 390-4.
43. Judy WV, Willis RA, Folkers K. Regression of prostate cancer and PSA in patients on treatment with CoQ10. *First Conference of the Internet Coenzyme Q10 Ass* 1998; 143.
44. Smith WL and DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995; 15: 179-94.
45. Thompson WJ, Piazza GA, Li H et al. Exisulind induction of apoptosis involves guanosine 3', 5'-monophosphate phosphodiesterase inhibition, protein kinase G activation and attenuated (beta)-catenin. *Cancer Res* 2000; 60: 3338.
46. O'Neill GP and Ford Hutchinson AW. Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 in human tissues. *Federation of European Biochemical Societies* 1993; 330: 156-60.
47. Tjandrawinta RR, Dahiya R, Hughes-Fulford M. Induction of cyclooxygenase-2 mRNA by prostaglandin E2 in human prostatic carcinoma cells. *BJU* 1997; 75: 1111-18.
48. Gupta S. Overexpression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2000; 42: 73-8.
49. Eastham JA, Friday E, Walls SE et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses primary tumor growth and the progression to metastasis in a human model of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165: 287.