

PROSTAT KANSERİ ÖNLENEBİLİR Mİ? | IS PROSTATE CANCER PREVENTABLE?

Prostat Kanserinin Önlenmesinde Toremifen ve NSAİD Toremifene and NSAID In Prevention of Prostate Cancer

Mete Kilciler¹, Orhan Ünal Zorba²

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

²Rize Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Rize

Özet | Abstract

Prostat kanseri erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Prostat kanserinin ileri yaşlarda görülmesi ve latens döneminin uzun olması önleyici tedavinin başarı şansını arttırmaktadır. Prostat kanseri gelişiminde östrojenin önemli rolü olduğunu vurgulayan birçok çalışma bulunmaktadır. Bir östrojen antagonisti olan toremifen ile prostat kanser riskinde azalma tespit eden çalışmalar gelecek için umut vaat etmektedir. Hemen hemen tüm kanser tiplerinde ortak aşamalar arasında apoptozise direnç gelişimi, proliferasyon hızlarındaki artış ve anjiyogenez sayılabilir. Tüm basamaklarda prostaglandinler görev almakta olup nonsteroid inflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımıyla prostat kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser insidansında azalma tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, prostat kanseri, toremifen

Prostate cancer is the second leading cause of cancer deaths. Prostate cancer is commonly seen in elderly men and has a long latency time, and these factors increase the success of primary prevention. There are numerous studies reporting the role of oestrogen in prostate cancer pathogenesis. The results of prevention therapy with an oestrogen antagonist toremifene are hopeful for future treatment. The common properties of malignancies include resistance to apoptosis, stimulation of cell proliferation, and promotion of angiogenesis. Prostaglandins play a role in all these circumstances. Long term use of NSAID reduces some malignancy incidence rates, including prostate cancer.

Key words: Non steroidal antiinflammatory drug, prostate cancer, toremifene

Giriş

Prostat kanseri (PCa) erkeklerde cilt kaynaklı kanserler dışında en sık görülen kanser olup, tüm dünyada yılda 650.000'den fazla erkeğe PCa tanısı konulmaktadır.(1) Erkeklerde kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır.(2)

PCa genelde yaşlı erkeklerin hastalığıdır; ancak bu hastaların büyük bir çoğunluğu prostat kanserinden dolayı ölmekte, prostat kanseriyle birlikte ölmektedir.(1) Lokalize prostat kanserinde 5 yıllık sağ kalım %100 iken, metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %34 düzeyindedir ve PCa saptanan tüm hastalarda yaşam sonuna kadar metastaz gelişmemektedir. Bu durum prostat kanserine yaklaşımlı diğer kanser tiplerinden farklı bir pozisyona sokmaktadır.

PCa ile ilgili bu olumlu istatistikler prostat kanserini mortal bir hastalık olduğu gerçeğini unutturmamalıdır. Prostat spesifik antijenin (PSA) klinik kullanıma girmesi ile prostat kanserine daha erken tanı konulmasına ve lokalize hastalıkta daha yüksek kür oranlarının izlenmesine olanak sağla-

makla beraber metastaz gelişen birçok hasta bu hastalık sebebiyle ölmektedir.(3)

PCa'nın latens zamanının uzun olması, yüksek prevalansı ve önemli düzeyde mortalite ve morbiditeye yol açabilen bir hastalık olması önleyici tedaviler için uygun hale getirmektedir. Hastalık sıklıkla ileri yaşlarda görüldüğünden; önleyici tedavi hastalığın ortaya çıkmasını orta derecede uzatması halinde dahi prostat kanserine bağlı mortalite ve morbiditeyi önemli derecede azaltabilecektir.(4)

Atipik küçük asiner proliferasyon (ASAP), prostatik intraepitelyal neoplazi (PIN), proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA), normal prostatik epitelyumun prostat kanserine geçiş sırasında yer alan histolojik lezyonlardır.(5) PIN yaklaşık 20 yıllık bir süre sonrasında oluşmakta; PIN'den yüksek dereceli PIN'e ve erken latent kansere progresyon 10 yıldan uzun bir süre sonrasında gerçekleşmektedir; klinik olarak anlamlı kanserin gelişimi için ise 3-15 yıla daha ihtiyaç vardır.(6) Bu uzun zaman dilimi önleyici tedavilerin uygulanabilirliğine kapı aralamaktadır.

Prostat hastalıkları fizyopatolojisinde östrojenin önemli rolü olduğunu ileri süren çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.(7-10)

Sıçan modellerinde testosteron ile birlikte verilen östradiol sonrası PCa insidansının neredeyse %100'e kadar arttığı saptanmıştır. Bu bulgular, androjenin prostatta maksimal karsinogenik etkiyi gösterebilmesi için östrojene ihtiyaç duyduğunu göstermektedir.(11)

Pca gelişiminde östrojenin rolünü açığa çıkartan çalışmalar aynı zamanda PCa riskinin azaltılmasında östrojen antagonistlerinin kullanımını da ön plana çıkartmaktadır.

Hücrelerin apoptozise direnç geliştirmeleri, proliferasyon hızlarındaki artış ve anjiyogenez hemen hemen bütün kanser tiplerinde karsinogenezde önemli basamakları oluşturmaktadır.

Hücre ömrünü uzatıcı etkileri (apoptozis inhibisyonu), anjiyogenez desteklemeleri, hücre proliferasyonunu uyarıcılarıyla prostaglandinlerin karsinogeneze katkıları son yıllarda dikkat çekmektedir.(12, 13)

Prostatik inflamasyonun tümör gelişimi için uygun bir ortam oluşturuyor olması non steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) PCa riskini azaltabileceği fikrini gündeme getirmiştir. Araşidonik asitten prostaglandin sentezinde hız sınırlayıcı basamak olan siklooksijenaz enzimi (COX)-2'nin birçok kanser patogeneğinde rol aldığı bilinmektedir.(14) PCa'da da (COX)-2'nin aşırı ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. (15) Çeşitli çalışmalarda da NSAİD'lerin PCa riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir.(16-19)

Östrojen Reseptörleri ve Toremifen

İki tip östrojen reseptörü bulunmaktadır; östrojen reseptörü (ÖR) alfa ve ÖR beta. Bu iki reseptör homologlardır ve östradiole benzer afiniteye sahiptirler.(20, 21) İnsan prostatında iki tip östrojen reseptörü de bulunmaktadır.(22-24) Normal prostatta östrojen reseptörü alfa, stromal ve androjen bağımsız bazal hücrelerde bulunur; bu hücreler proliferasyon kompartmanı olan prostat kök hücrelerini barındırır. (22, 25) Östrojen reseptörü beta ise çoğunlukla sınırlı proliferasyon kapasitesine sahip androjen bağımlı olan luminal hücrelerde bulunur.(22, 25) Östradiol, alfa ve beta reseptörlerini uyarsa da, alfa reseptörü transkripsiyonu ve hücre proliferasyonunu uyarırken; beta reseptörü alfa aktivasyonunu bastırır.(26)

Toremifen selektif bir östrojen reseptör blokörü olup tamoksifenin klorlanmış bir türevidir.(27) İn vitro toremifen, alfa reseptörü için düşük dozlarda yüksek dozlara oranla daha selektif bir antagonisttir.(28)

Östrojen ve Prostat Kanseri

Östrojenin prostat üzerindeki etkisi iki farklı yolla olmaktadır: 1) hipofiz bezi üzerinden dolaylı yolla androjen düzeyini azaltarak, 2) spesifik östrojen reseptörleri üzerinden prostat üzerine direkt etki.(11)

Yaşlanma, obezite, diyet, çevre ve 5 alfa redüktaz kullanımı erkeklerdeki östrojen düzeyini etkileyerek biyoyararlanımı olan testosteron düzeyinde azalmaya yol açarken östradiol/testosteron düzeyinde artışa yol açabilmektedir. Östrojen ve androjenler arasındaki östrojen lehine olan imbalans PCa karsinogenezi basamaklarında yer alıyor olabilir.(29)

Androjenlere ek olarak intraprostatik östrojenler prostat karsinogeneğinde anahtar role sahiptir. Aromataz-knockout (Aromataz yokluğu nedeni ile lokal olarak östrojen üretmeyen) farelerde benign prostat hiperplazisi gelişmekte fakat PCa izlenmemektedir.(30)

Yaşla birlikte artan östrojen düzeyi ve azalan androjen düzeyi ve 5 alfa redüktaz aktivitesi prostatta stromal hiperproliferasyonla sonuçlanmaktadır.(31) Artan östrojenler androjen reseptörlerini upregüle ederek prostat dokusunda androjenlere karşı duyarlılığı artırmaktadır.(32-34)

Androjenlerin varlığında östradiolün sıçan prostatında adenokarsinomu uyardığı gösterilmiştir.(35-38) Aynı zamanda yaşlı köpeklerde östradiol yüksek dereceli PIN'e ve prostat kanserine yol açtığı tespit edilmiştir.(31, 39)

Yaşla birlikte östrojen düzeyleri artarken prostatik hastalıklar da buna paralel olarak artmaktadır. Prostat epitelinin proliferasyonunu inhibe eden ÖR betayı uyaran fitoöstrojen zengin diyet alışkanlığı olanlarda PCa insidansı daha az izlenmektedir. (40)

Uzun süre düşük doz testosteron verilen Noble sıçanlarında yüksek dereceli PIN üzerinden vakaların %35-40'ında PCa gelişmektedir. Düşük doz testosterona östradiol eklendiğinde PCa insidansı neredeyse %100'e ulaşmaktadır.(11) Düşük doz testosteron ve östradiol verilen ÖR alfa knockout farelerde yüksek dereceli PIN veya PCa gösterilememiştir. Bu fare modeli PCa gelişimi için fonksiyonel ÖR alfanın bulunmasının zorunluluğunu göstermektedir.(41)

Prostat karsinogeneğinde başka bir teori ise kronik ve tekrarlayan prostat inflamasyonu ile oluşan oksidatif DNA hasarı ve PIA'dır.(42) Östradiol fare prostatında kronik inflamasyonu indüklemektedir ve bu uyarı ÖR alfa üzerinden indüklenmektedir.(9)

Prostatik epitelin malin transformasyonu (PIN) sırasında ÖR alfa ekspresyonu bazal hücrelerden displastik değişikliklerin olduğu lüminal hücrelere doğru artmaktadır. Yüksek dereceli PIN'de ÖR alfa ekspresyonu mRNA seviyesinde %30, protein seviyesinde ise %10 vakada tespit edilebilmektedir.(22) Bu bulgular ÖR alfanın prostatik epitelin malign transformasyonunda bir onkogen olarak rol aldığını düşündürmektedir.(11)

Stromal ÖR'nün androjen reseptörü ekspresyonunu kontrol ediyor olması, tümör stromasındaki artmış ÖR alfa ekspresyonunun tümör progresyonu ve androjenlere aşırı duyarlılığa yol açabileceğini düşündürmektedir. ÖR beta agonisti olan fitoöstrojenlerin ve saf antiöstrojenik olan ICI

182,780'nin (fulvestrant) androjen reseptörü ekspresyonunu azalttığı ve androjen aracılı sinyal yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir.(43, 44)

Agresif PCa ile ilişkili olan TMPRSS2: ERG ekspresyonunun insanlarda ÖR bağı mekanizmalar ile düzenlendiği gösterilmiştir. ÖR beta agonistleri ile tedavi sonrası TMPRSS2: ERG ekspresyonu azalırken (0,43 kat), ÖR alfa agonisti ile tedavi sonrası TMPRSS2: ERG ekspresyonunun arttığı (4,63 kat) izlenmiştir.(45) Prostat içinde östrojenin etkileri iki farklı reseptörü üzerinden birbirine zıt olacak şekilde açığa çıkmaktadır.

Bütün bu verilerin ışığında östradiol, ÖR alfa üzerinden androjenin karsinojenik etkilerini güçlendirdiği görülmektedir ki; bu prostat kanserinin engellenebilmesinde selektif bir ÖR olan toremifen için bir hedef teşkil etmektedir.

Literatürde östrojenin PCa gelişiminden çok, ileri evre PCa aşamasında görev aldığını ileri süren çalışmalara rastlamak mümkündür.

Meme kanseri ve diğer östrojen ilişkili kanserlerin aksine ÖR alfa PCa gelişiminde ileri dönemlerde rol almaktadır.(22) Düşük ve orta dereceli prostat kanserlerinde ÖR alfa saptanamazken; yüksek dereceli (Gleason grade 4 ve 5) tümörlerde ÖR alfa ekspresyonu vakaların sırasıyla %43 ve 62'sinde gösterilebilmiştir. En yüksek ekspresyon hormon refrakter tümörler ve metastatik lezyonlarda gösterilmiştir.(22) Premalign ve malign prostat epitelinde Bonkhoff ve arkadaşları ÖR alfayı tespit ederken; dokularda ÖR betaya rastlanmadığını bildirmişlerdir. ÖR alfa yüksek dereceli PIN'li vakaların %11'inde tespit edilirken; PCa'da insidans %61'e yükselmektedir.(22) ÖR alfanın PCa'lı dokularda PIN'li dokulara oranla daha fazla rastlanması; toremifenin proliferasyonu yerine tedavide kullanımının uygun olacağını düşündürmektedir.

Promotor bölgenin hipermetilasyonu ile gen susturulması ve sonuç olarak ÖR alfa ve betanın inaktivasyonu PCa hastalarında gösterilmiştir.(46, 47)

Östrojen reseptör alfanın kötü diferansiye veya metastatik, hormon refrakter PCa dokusundaki ekspresyonu toremifenin PCa riskini azaltmadaki rolünü şüpheli duruma sokmaktadır.

Profilaktik Amaçlı Toremfifen Kullanımı Sonuçları

Östrojen reseptör alfa inhibitörü toremifen prostat kanseri-3 hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Fare prostatı transgenik adenokarsinom modelinde (TRAMP) plasebo verilen tüm hayvanlarda PCa gelişirken, toremifen almakta olanlarda bu oran %35 bulunmuştur. Yüksek dereceli PIN plasebo almakta olanlarda izlenirken, toremifen alan grupta izlenmemiştir. Plasebo alan hayvanların yaşam süreleri toremifen alanlardan daha kısa bulunmuş; 33 haftalık hayvanlardan plasebo alanların %100'ünde palpabl PCa saptanmış ve bu hayvanların tümü PCa nedeniyle ölmüştür. Toremfifen

alanların ise 33 haftanın sonunda %65'inin tümörsüz olduğu saptanmıştır.(48)

Çok merkezli, faz 2b, çift kör bir çalışmada, biyopsi ile kanser olmadığı gösterilmiş yüksek dereceli PIN'i olan 514 erkek günde tek doz plasebo veya 20, 40 veya 60 mg toremifen alacak şekilde randomize edilmiş ve hastalar 6 ve 12. ayda biyopsi ile tekrar değerlendirilmiştir. Birinci yıl sonunda ki kanser insidansları plasebo alanlarda %17,4, 20 mg toremifen alanlarda %9,1, 40 mg toremifen alanlarda %14,3 ve 60 mg toremifen alanlarda %13 tespit edilmiştir. 12 aylık tedaviyi tamamlayan hastalardan 20 mg toremifen alanlarda plasebo alanlara oranla PCa kümülatif riskinde %21,8 azalma saptanmıştır. Altıncı aydaki biyopsilerde plasebo almakta olan grupta gleason 7 ve üzeri hasta oranı %29, toremifen alanlarda ise % 21 saptanmıştır. Birinci yılda ise bu oranlar %18,8 ve %12,5 saptanmıştır. Toremfifen dozları arasında en düşük kanser insidansı 20 mg'da saptanmıştır.(49)

20 mg ile 60 mg toremifen arasındaki bu klinik anlamlı farklılığın toremifenin 20 mg dozda ÖR alfaya, betaya oranla daha yüksek antagonistik etkisine bağlanmıştır.(49)

Yüksek dereceli PIN'i olan 18 erkekte yapılan bir faz 2a çalışmada: 4 aylık oral toremifen tedavisi sonrası yapılan tekrar biyopsilerde kontrol grubuna oranla yüksek dereceli PIN'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.(50)

Yüksek dereceli PIN'i olan 21 hastaya 4 ay süreyle 60 mg toremifen verildiği bir çalışmada; tedavi sonrası tekrar biyopsilerde hastaların %72'sinde yüksek dereceli PIN'e rastlanmamıştır.(51)

İstenmeyen Etkiler

Konu ile ilgili en geniş seriye sahip olan 514 hastalık çalışmada toremifen ile plasebo almakta olanlar arasında baş ağrısı, yorgunluk, erektil disfonksiyon, libido kaybı, tromboembolik olay, sıcak basması, bulantı gibi istenmeyen etkiler açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.(49)

Erkek sıçan, fare ve köpeklerde selektif ÖR'lerinin kronik kullanımının (>1 yıl) jinekomastiye yol açmadığı ve histopatolojik incelemede Leydig hücresi ve Sertoli hücrelerinde herhangi patoloji gösterilmemiştir. Testiküler ve adrenal ağırlıklarında da değişiklik saptanmamıştır.(52)

PSA

Price ve arkadaşlarının çalışmasında; 12 aylık tedavi sonrası PSA, 20 veya 40 veya 60 mg toremifen alanlarda plasebo alanlarda oranla istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik açıdan anlamsız bir artış saptanmıştır.(49) Bu artış toremifen almakta olan hastalardaki testosteron artışına bağlanmıştır.(49)

Hormonlar

Hayvan çalışmalarında selektif ÖR'lerin kronik kullanımının prolaktin, lüteinizan hormon, folikül sitümlan hormon sekresyonunda değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.(53-56)

Literatürdeki en geniş çalışmada toremifen doz bağımlı olarak testosteron, luteinizan hormon, östradiol, folikül stimulan hormonda artışa yol açmaktadır.(49) Testosteronda artış olmakta ancak 20 mg toremifen alan grupta bu artış normal aralıkta sınırlı kalmaktadır.

Prostat Kanseri Profilaksisinde NSAID'ler Siklooksijenazlar

Siklooksijenaz enzimleri (COX-1 ve 2) araşidonik asitten prostaglandin H2 (PGH2) üretiminde hız sınırlayıcı basamağı oluşturur. PGH2'den prostaglandin sentaz enzimleriyle inflamasyondan sorumlu olan PGE2, PGI2, PGF2, PGD2, veya TXA2 üretilir.(57)

İnflamasyon bölgesinde üretilen prostaglandinler, doku hasarı ve hipoksisi, apoptozis inhibisyonu, hücre büyümesi, artmış hücre migrasyonu, immun cevabın baskılanması ve anjiyogenezin uyarılmasında rol alırlar.(58)

COX-1 birçok dokuda eksprese olurken; COX-2 inflamasyon veya malinite durumlarında sitokinler, büyüme hormonları, onkogenler tarafından uyarılabilen proanjyogenik ve hücre koruyucu bir enzimdir.(59, 60)

Siklooksijenaz ve Karsinogenez

COX-2 inhibitörü selekoksibin hücre siklusunu G0-G1 fazında durdurduğu tespit edilmiş ve tümör kaynaklı COX-2'nin tümör büyümesini apoptozisi artırarak yavaşlattığı gösterilmiştir.(61, 62)

COX 2 geninin insan PCa hücrelerinde aşırı eksprese olduğu ve malign prostat dokularındaki prostaglandin miktarının benign prostat hiperplazisi (BPH) dokusuna oranla daha fazla miktarda olduğu gösterilmiştir.(15, 63)

PCa ve PIN'de COX-2 ve PGE2 düzeylerinin BPH'lı dokulara oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur.(64, 65)

İn vitro NSAID'lerin PCa hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve apoptozisi indüklediği tespit edilmiştir.(66, 67)

Aspirinin proapoptotik özelliği COX-2 inhibisyonundan kaynaklanıyor olabilir; (68-71) ancak aspirin ve diğer NSAID'lerin koruyucu etkisinin sadece prostaglandin sentez inhibisyonu ile açıklanması mümkün değildir; bunun sebebi COX aktivitesi olmayan hücrelerde de NSAID'lerin antiproliferatif etkiye sahip olmalarıdır. Yüksek doz aspirinin COX bağımsız mekanizmalar ile apoptozisi engellediği gösterilmiştir.(72) Bu olaya örnek olarak özafagus kanserinde 15-lipoksijenaz-1 ekspresyonunun (73), kolon kanserinde proapoptotik bir gen olan PAWR'nin uyarılması (74) verilebilir.

NSAID'lar kaspaz sistemini (75), p38 MAP kinazı aktive ederek (76) ve mitokondrial sitokrom c salınımını (77) ve seramid yolunu aktive ederek de (78) apoptozisi indükleyebilmektedir. COX-2'den bağımsız bu etkiler her hücre tipinde izlenmemekle birlikte, bunların izlenebilmesi için COX-2 inhibisyonu için gerekli olan dozdan çok daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulmaktadır.(79)

DNA polimeraz kompleksi içinde yer alan bir parça, DNA'yı tekrar okuyup yanlış eşleşmeleri düzelterek DNA'yı mutasyonlardan korur. Eğer bu süreçte bir problem oluşursa mutasyona uğramış DNA içeren hücreler doku içinde yaşamaya devam edebilirler. Aspirin hücre bölünme sürecinde DNA replikasyonu sırasında oluşan mutasyonların birikerek neoplazi oluşumuna yol açabilen DNA yanlış eşleşme tamir sistemini üzerine de etkiye sahiptir.(80) Bir çalışmada aspirinin hücre dizilerinde yanlış eşleşme düzeltilmesinde artış veya yanlış eşleşmenin düzeltilmediği grupta büyüme inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir.(81) Buna ek olarak birçok tümörün gelişebilmesi için, aspirinin koruyucu etkisini üzerinden gösterdiği, TP53, CDKN1A ve BAX gibi tümör süpresör genlerin somatik mutasyona veya epigenetik sessizleşmeye uğramaları veya antiapoptotik BCL2 gibi genlerin azaltılarak düzenlenmesi (downregüle) olması gereklidir.(82)

Gerek yüksek COX-2 eksprese eden PCa'lerinde gerekse düşük ekspresyonlularda COX-2 inhibitörlerinin önemli düzeyde büyüme inhibisyonu yapmaları COX-2 inhibitörlerinin COX-2 inhibisyonu dışında yollar üzerinden etki ettiğini düşündürmektedir.(67)

Konuyla ilgili ilk çalışmalarda selekoksibin majör bir kurtulma yolu olan AKT fosforilasyonunu down regüle ettiği ve bunun selekoksibin COX-2 dışında önemli bir hedefi olduğu vurgulanmıştır.(67, 83)

PCa'nde Bcl-2'den bağımsız olarak selekoksibin AKT aktivasyonunu bloke ederek apoptozisi indüklediği gösterilmiştir.(67)

PCa ile ilişkili olan PIA'nin yüksek COX-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur.(84)

Literatürde prostat tümörü dokusunda COX-2 ekspresyonunu artmış bulan çalışmalar olduğu gibi normal prostat dokusuna oranla ekspresyon artışı saptamayan çalışmalara da rastlamak mümkündür.(85, 86)

Profilaktik Amaçlı NSAID Kullanımı Sonuçları

İnsandakine benzer şekilde PCa gelişimi izlenen transgenik prostat adenokarsinomlu farelere oral selektif COX-2 inhibitörü verildiği bir çalışmada prostat karsinogenezinde süpresyon izlenmiştir.(87)

Selekoksibin PCa hücrelerinde PGE2 sentezini inhibe ettiği ve sitotoksik etkiye sahip olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.(88, 89) Bu çalışmalarda ayrıca selekoksibin NS-398, rofekoksib ve DuP697 gibi PCa hücreleri üzerinde apoptozisi indükleyen diğer selektif COX-2 inhibitörlerinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir.

Selektif bir COX-2 inhibitörü olan NS-398 ve COX-2 inhibisyonuna yol açan, yeşil çay polifenolik bileşenlerinin büyük bir kısmını oluşturan epigallocatechin- 3-gallatin tek tek ve birlikte kullanıldıkları invitro çalışmada; androjen bağımlı ve bağımsız PCa hücre kültürlerinde hücre büyüme-

sinde her iki maddeyle de 48 saat sonra inhibisyon tespit edilmiştir. İki maddenin birlikte verilmesinin sinerjik etki oluşturduğu izlenmiştir. Bu inhibisyonun apoptozisteki artış ile sağlandığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada atimik farelere androjen duyarlı PCa hücreleri enjekte edilmiş ve fareler 4 gruba ayrılmış; kontrol, sadece intraperitoneal selekoksib verilen, sadece oral yeşil çay verilen ve kombine tedavi yapılanlar. Farelerde 1,3 mm³'lük tümör hacmine kontrol grubunda 28 gün sonra ulaşılırken, sadece yeşil çay alanlarda 36, sadece selekoksib alanlarda 40 ve ikili tedavi alanlarda 48 günde ulaşılmış.(90)

COX aktivitesini ve araşidonik asit metabolizmasını inhibe eden aspirin gibi NSAID'lerin PCa riskini %10-30 azalttığı gösterilmiştir.(91)

En az 5 yıldır düzenli aspirin kullanan 146.113 katılımcının değerlendirildiği kanser engelleme çalışması II35'te erkeklerde PCa ve kolon kanserinde anlamlı düşüş izlenmiştir (0,84 [0,76-0,93]).(16)

Aspirin kullanan ve kullanmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada veriler yaş, ırk, BPH tedavisi, prostat hacmi, biyopsi sonuçlarına göre düzeltildikten sonra yapılan ölçümlerde aspirin kullananların PSA düzeylerinin kullanmayanlara oranla anlamlı olarak daha düşük (7,3-8,0 ng/ml, p=0,01) olduğu izlenmiştir.(92)

Düzenli aspirin veya diğer NSAID kullananların değerlendirildiği 17 çalışmanın 11'inde PCa göreceli riski 1'den az bulunurken, 1'den fazla bulunan hiçbir çalışmada bu artışın anlamlı olmadığı vurgulanmıştır. Tüm sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde PCa göreceli riskinin NSAID kullanımı ile %27 azaldığı vurgulanmıştır. (0,73, %95 CI= 0,62-0,87). (17-19, 93-106)

Her çalışmada en az 2500 katılımcının bulunduğu aspirin kullanım ile PCa insidansının araştırıldığı prospektif 4 çalışmanın sonuçlarında; (17-19, 107) 3 çalışmada düzenli aspirin kullananlarda PCa riskinde %20-30 azalma tespit edilmiştir.(17-19)

İlaç kullanımı verileri üzerinden yapılan bir çalışmada 5 yıl veya daha uzun süredir aspirin kullananlarda PCa riskinin yaklaşık %30 azaldığı tespit edilmiştir.(18)

Günde 6 tablet aspirin kullananlar ile 6'dan az kullananların karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise 6 tablet aspirin kullananlarda PCa görülme insidansının %20 daha az olduğu bulunmuştur.(17)

Düzenli aspirin kullananlarda yapılan başka bir çalışmada ise 8 yıl süreyle haftada en az 2 tablet aspirin kullananlar ve ayda en az 22 gün aspirin kullananlar ile kullanmayanlar karşılaştırıldığında PCa riskinin azalmadığı tespit edilmiştir.(107)

Aspirin dışı NSAID kullananlarda yapılan 2 prospektif geniş katımlı çalışmada PCa riskinde düşüş izlenmemiştir. (17, 19) Beş yıl süreyle aspirin veya diğer NSAID türü ilaç kullananların değerlendirildiği başka bir çalışmada ise gerek aspirin gerek diğer NSAID alanlarda PCa riski düşük olarak tespit edilmiştir.(103)

Aspirin kullanım süresinden bağımsız olarak güncel aspirin kullanıcılarında PCa insidansı düşük bulunmuştur.(19)

Bütün bu çalışmalardan farklı olarak PSA düzeyi düşük olan sağlıklı yaşlı hastalarda yapılan kesitsel bir çalışmada NSAID kullananların PSA düzeylerini yüksek olduğu tespit edilmiştir. Yaygın olan görüştürten farklı olan bu sonuca erişilmesinin sebebi hastaların hiçbirinde PCa, PIN veya PİA gibi kanser öncülü patolojilerin bulunmuyor olması olabilir.(104)

Sonuç

PCa yaşlanan erkek nüfusunun önde gelen problemlerinden ve insan ömrü uzadıkça önemi de artmaya devam edecektir. Herhangi bir grade PCa'ni önleyebilmek, hastayı ve toplumu tedavi için ödemesi gereken psikolojik ve ekonomik yüklerden kurtarabilir.

Yüksek prevalanslı, latens döneminin uzun ve önemli derecede morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalık olması PCa'ni ilaç tedavisi ile önlenemesi açısından uygun bir hedef haline getirmektedir. Bu hedefe ulaşabilmek için çeşitli ilaçlar denenmiş ve denenmeye devam edilecektir.

Toremifen ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olmakla birlikte; prostatik karsinogenezde androjen reseptörlerinin ve östrojen reseptörü alfanın birlikte yer alması; 5 alfa redüktaz inhibitörü (finasterid, dutasterid) ve östrojen reseptörü alfa antagonisti toremifenin birlikte kullanımının tek kullanımlarından daha verimli olabileceğini düşündürmektedir.(11)

NSAID'ların uzun yıllardır kullanılıyor olması ve birçok kanser tipi için koruyucu etkiye sahip olduğunu gösteren klinik çalışmaların bulunması; PCa riskini azaltmada NSAID'lerin yerini sağlamlaştırmaktadır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
2. Landis, S H, Murray T, Bolden S, Wingo P A. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J. Clin* 1999;49:8-31.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
4. Gupta S, Ahmad N, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea. *Semin Urol Oncol* 1999;17:70-6.
5. Vis AN, van der Kwast TH. Prostatic intraepithelial neoplasia and putative precursor lesions of prostate cancer: a clinical perspective. *BJU Int* 2001;88:147-57.
6. Bostwick D. Prostatic intraepithelial neoplasia: current concepts. *J Cell Biochem* 1992;16 (Suppl. H):10-9.
7. Chang WY, Prins GS. Estrogen receptor-beta: implications for the prostate gland. *Prostate* 1999;40:115-24.
8. Ho SM. Estrogens and anti-estrogens: key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates. *J Cell Biochem* 2004;91:491-503.
9. Risbridger GP, Ellem SJ, McPherson SJ. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signalling. *J Mol Endocrinol* 2007;39:183-8.

10. Singh PB, Matanhelia SS, Martin FL. A potential paradox in prostate adenocarcinoma progression: oestrogen as the initiating driver. *Eur J Cancer* 2008;44:928-36.
11. 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.
12. Chell S, Kaidi A, Williams AC, Paraskeva C. Mediators of PGE2 synthesis and signalling downstream of COX-2 represent potential targets for the prevention/treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2006;1766:104-19.
13. Wang D, DuBois RN. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006;55:115-22.
14. Anderson WF, Umar A, Hawk ET. Cyclooxygenase inhibition in cancer prevention and treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:2193-204.
15. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate* 2000;42:73-8.
16. 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.
17. Habel LA, Zhao W, Stanford JL. Daily aspirin use and prostate cancer risk in a large multiracial cohort in the U.S. *Cancer Causes Control* 2002;13:427-34.
18. Perron L, Bairati I, Moore L, Meyer F. Dosage, duration and timing of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2003;106:409-15.
19. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:649-53.
20. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 1997;138:863-70.
21. Kuiper GG, Enmark E, Peltto-Huikk, M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996;93: 5925-30.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Bonkhoff H, Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. *Prostate* 1996;28:98-106.
26. 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.
27. Hard GC, Iatropoulos MJ, Jordan K, Radi L, Kaltenberg OP, Imondi AR, et al. Major difference in the hepatocarcinogenicity and DNA adduct forming ability between toremifene and tamoxifen in female Crl: CD(BR) rats. *Cancer Res* 1993;53: 4534-41.
28. Pricea 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.
29. Briganti A. Oestrogens and Prostate Cancer: Novel Concepts about an Old Issue. *Eur Urol* 2009;55:543-45.
30. 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.
31. Ho SM, Lee KF, Lane K. Neoplastic transformation of the prostate. In: R. K. Naz (ed.), *Prostate: Basic and Clinical Aspects*, pp. 74-114. New York: CRC Press, 1997.
32. Moore RJ, Gazak JM, Wilson JD. Regulation of cytoplasmic dihydrotestosterone binding in dog prostate by 17 alpha-estradiol. *J Clin Investig* 1979;63:351-7.
33. Mobbs BG, Johnson IE, Connolly JG, Thompson J. Concentration and cellular distribution of androgen receptor in human prostatic neoplasia: can estrogen treatment increase androgen receptor content? *J. Steroid Biochem* 1983;19: 1279-90.
34. Blanchere M, Berthaut I, Portois MC, Mestayer C, Mowszowicz I. Hormonal regulation of the androgen receptor expression in human prostatic cells in culture. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol* 1998;66:319-26.
35. 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.
36. Leav I, Merk F B, Kwan PW, Ho SM. Androgen-supported estrogenenhanced epithelial proliferation in the prostates of intact Noble rats. *Prostate* 1989;15:23-40.
37. Ofner P, Bosland MC, Vena R. Differential effects of diethylstilbestrol and estradiol-17 alpha in combination with testosterone on rat prostate lobes. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1992;112:300-9.
38. 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.
39. Waters DJ, Bostwick DG. The canine prostate is a spontaneous model of intraepithelial neoplasia and prostate cancer progression. *Anticancer Res* 1997;17:1467-70.
40. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35:377-87.
41. Ricke WA, McPherson SJ, Bianco JJ, Cunha GR, Wang Y, Risbridger GP. Prostatic hormonal Carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signalling. *FASEB J* 2008;22:1512-20.

42. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer* 2007;7:256-69.
43. Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, Lamartiniere CA. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186: 89-99.
44. Bhattacharyya RS, Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Fulvestrant (ICI 182,780) down-regulates androgen receptor expression and diminishes androgenic responses in LNCaP human prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1539-49.
45. Setlur SR, Mertz KD, Hoshida Y, Demichelis F, Lupien M, Perner S, et al. Estrogen-dependent signaling in a molecularly distinct subclass of aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:815-25.
46. Sasaki M, Tanaka Y, Perinchery G, Dharia A, Kotcherquina I, Fujimoto S, et al. Methylation and inactivation of estrogen, progesterone, and androgen receptors in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:384-90.
47. Lau KM, LaSpina M, Long J, Ho SM. Expression of estrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation. *Cancer Res* 2000;60:3175-82.
48. 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.
49. 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.
50. Steiner MS, Pound CR, Gingrich JR, Patterson AL, Wake RW, Conrad LW, et al. Acapodene (GTx-006) reduces high grade prostate intraepithelial neoplasia (HGPIN) in phase II clinical trial. Program and abstracts from the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting, 18-21 May, Orlando, abstract 719.
51. Steiner MS, Raghov S. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators reduce prostate cancer risk. *World J Urol* 2003;21:31-6.
52. Neubauer BL, Best KL, Clemens JA, Gates CA, Goode RL, Jones CD, et al. Endocrine and antiprostatic effects of raloxifene (LY 156758) in the male rat. *Prostate* 1993;23:246-62.
53. Black LJ, Goode RL. Uterine bioassay of tamoxifen, trioxifene and a new estrogen antagonist (LY117018) in rats and mice. *Life Sci* 1980;26:1453-8.
54. Buelke-Sam J, Bryant HU, Francis PC. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and developmental testing. *Reprod Toxicol* 1998;12:217-21.
55. Simard J, Labrie F. Keoxifene shows pure antiestrogenic activity in pituitary gonadotrophs. *Mol Cell Endocrinol* 1985;39:141-4.
56. Treinen KA, Rehm S, Wier PJ. An evaluation of the novel selective estrogen receptor modulator, idoxifene, for effects on reproduction in rats and rabbits. *Toxicol Sci* 1998;41: 199-207.
57. Dubois RN, Abramson SB, Crawford L. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998;12:1063-73.
58. Gupta RA, DuBois RN. Colorectal cancer and the cyclooxygenase pathway. *Nat Rev Cancer* 2001;1:11-21.
59. Sheng H, Shao J, Morrow JD, Beauchamp RD, Dubois RN. Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998;58: 362-6.
60. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia and xenobiotic oxidation. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:3-21.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Res* 1998;58:4245-9.
67. 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* 200; 75: 11397-403.
68. Featherstone C. Aspirin for bowel cancer: an old friend finds a new role. *Lancet* 1997;350:418-23.
69. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960-8.
70. Fiorucci S, Antonelli E, Morelli A. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Dig Liver Dis* 2001;33(Suppl 2):S35-43.
71. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997;278:1073-7.
72. Kashfi K, Rigas B. Non-COX-2 targets and cancer: expanding the molecular target repertoire of chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2005;70:969-86.
73. Shureiqi I, Xu X, Chen D, Lotan R, Morris JS, Fischer SM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in esophageal cancer cells by restoring 15-lipoxygenase-1 expression. *Cancer Res* 2001;61:4879-84.

74. Zhang Z, DuBois RN. Par-4, a proapoptotic gene, is regulated by NSAIDs in human colon carcinoma cells. *Gastroenterol* 2000;118:1012-7.
75. Bellosillo B, Pique M, Barragan M. Aspirin and salicylate induce apoptosis and activation of caspases in B-cell chronic lymphocytic leukaemia cells. *Blood* 1998;92:1406-14.
76. Schwenger P, Bellosillo B, Viator I, Basilico C, Skolnik Y, Vilcek J. Sodium salicylate induces apoptosis via p38 mitogen activated protein kinase but inhibits tumour necrosis factor-induced c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2869-73.
77. Zimmermann KC, Waterhouse NJ, Goldstein JC, Schuler M, Green DR. Aspirin induces apoptosis through release of cytochrome c from mitochondria. *Neoplasia* 2000;2:505-13.
78. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying non-steroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:681-6.
79. Zhou XM, Wong BC, Fan XM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs induce apoptosis in gastric cancer cells through up-regulation of bax and bak. *Carcinogenesis* 2001;22:1393-7.
80. Charames GS, Bapat B. Genomic instability and cancer. *Curr Mol Med* 2003;3:589-96.
81. Goel A, Chang DK, Ricciardiello L, Gasche C, Boland CR. A novel mechanism for aspirin-mediated growth inhibition of human colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003;9:383-90.
82. Mahdi JG, Alkarrawi MA, Mahdi AJ, Bowen ID, Humam D. Calcium salicylate-mediated apoptosis in human HT01080 fibrosarcoma cells. *Cell Prolif* 2006;39:249-60.
83. Kulp SK, Yang YT, Hung CC, Chen KF, Lai JP, Tseng PH, et al. 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1/AKT signaling represents a major cyclooxygenase-2-independent target for celecoxib in prostate cancer. *Cancer Res* 2004;64:144-51.
84. Zha S, Gage WR, Sauvageot J, Saria EA, Putzi MJ, Ewing CM, et al. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:8617-23.
85. Zha S, Gage WR, Suvageot J, Saria EA, Putzi MJ, Ewing CM, et al. Cyclooxygenase-2 is up regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Res* 2001;61:8617-23.
86. Subbarayan V, Sabichi AL, Llansa N, Lippman SM, Menter DG. Differential expression of cyclooxygenase-2 and its regulation by tumor necrosis factor-alpha in normal and malignant prostate cells. *Cancer Res* 2001;61:2720-6.
87. 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.
88. Song X, Lin HP, Johnson AJ, Tseng PH, Yang YT, Kulp SK, et al. Cyclooxygenase-2, player or spectator in Cyclooxygenase-2 inhibitor-induced apoptosis in prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:585-91.
89. Johnson A, Song X, Hsu AL, Chen CS. Apoptosis signaling pathways mediated by cyclooxygenase-2 inhibitors in prostate cancer cells. *Advan Enzyme Regul* 2001;41:221-35.
90. Adhami VM, Malik A, Zaman N, Sarfaraz S, Siddiqui IA, Syed DN, et al. Combined Inhibitory Effects of GreenTea Polyphenols and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors on the Growth of Human Prostate Cancer Cells Both In vitro and In vivo. *Clin Cancer Res* 2007;13:1611-8.
91. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90:93-9.
92. Fowke JH, Motley SS, Smith Jr. JA, Cookson MS, Concepcion R, Chang SS, et al. Association between Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, PSA, and Prostate Volume. *J Urol* 2009;181:2064-70.
93. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Aspirin use and chronic diseases: a cohort study of the elderly. *Brit Med J* 1989;299:1247-50.
94. Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5:138-46.
95. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993;53:1322-7.
96. Norrish AE, Jackson RT, McRae CU. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. *International Journal of Cancer* 1998;77:511-5.
97. Neugut AI, Rosenberg DJ, Ahsan H, Jacobson JS, Wahid N, Hagan M, et al. Association between coronary heart disease and cancers of the breast, prostate, and colon. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 1998;7:869-73.
98. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): results of a case control study. *Oncology Reports* 2007;169-70.
99. Langman MJ, Cheng KK, Gilman EA, Lancashire RJ. Effect of anti-inflammatory drugs on overall risk of common cancer: casecontrol study in a general practice research database. *Br Med J* 2000;320:1642-6.
100. Irani J, Ravery V, Pariente JL, Chartier-Kastler E, Lechevallier E, Soulie M, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents and finasteride on prostate cancer risk. *J Urol* 2002;168:1985-8.
101. Roberts RO, Jacobson DJ, Girman CJ, Rhodes T, Lieber MM, Jacobsen SJ. A population based study of daily nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2002;77:219-25.
102. Mahmud SM, Tanguay S, Begin LR, Franco EL, Aprikian AG. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and prostate cancer in a high-risk population. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:158-66.
103. Jacobs EJ, Thun MJ, Connell CJ, Rodriguez C, Henley SJ, Feigelson HS, et al. Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and breast cancer incidence in a large U.S cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:261-4.

104. Platz EA, Rohrmann S, Pearwson JD, Corrada MM, Watson DJ, De- Marzo AM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of prostate cancer in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14; 390-6
105. 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;582-3.
106. Harris RE. COX-2 and the inflammogenesis of cancer. *Subcellular Biochemistry* 2007;42;193-212.
107. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, Chan JM, Colditz GA, Willett WC. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre v* 2002;11;1108-11.