

PROSTAT KANSERİ VE CHEMOPREVENTİON

Kanserle mücadele tıp tarihinin en zorlu uğraşlarından biri olmuştur. Günümüzde eskiye oranla çok daha fazla bilgiye ve teknik imkanlara sahip olmamıza rağmen kanser, halen en sık ölüm nedenleri arasındadır. Kanserle mücadele edebilmek için bu hastalığın tedavisi ile olduğu kadar epidemiyolojisi ve etyolojik faktörleri üzerinde de durulmalıdır.

Prostat kanseri, erkeklerde en sık teşhis edilen ve akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanserdir. Erken tanı koymak için çalışmalar yoğunlaştırılmış olsa da yeni konulan tanıların %60'ı patolojik evre olarak ileridir. Bu nedenle son yıllarda prostat kanseri üzerine iki strateji geliştirilmiştir. Bunlardan birincisi tarama programlarıyla hastalık ilerlemeden kür olabilecek aşamada erken tanı koymak, ikincisi de prostat kanserini önleyecek ilaçların geliştirilmesidir.

Prostat kanseri uzun süre alan kronik ve kompleks karsinogenesis olaylarının etkileşimi ile oluşmaktadır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok faktör tek veya beraberce etkili olabilir. Kromozom genlerinde delesyonlar, oksidatif DNA hasarlanması, androjen reseptör mutasyonları, çeşitli büyüme faktörleri, ailesel yatkınlık, yaş, ırk, yağlı diyetle beslenme, hormonlar, aşırı A vitamini alınması gibi faktörler suçlanmıştır. Prostat kanserinde premalign lezyonlar çok uzun süre devam ettiği gibi, ilk oluşan erken kanserlerin duplikasyon zamanı da 5 yıldan fazladır. Orta derecede diferansiye tümörlü bir erkekte tanı konmasıyla ölüme kadar geçen süreç yaklaşık 20 yılı bulmaktadır. DNA'nın hasarlanması, premalign lezyon gelişimi ve kansere dönüşme periyodunun bu kadar uzun süre olması, bu devrelerin herhangi birisinde kanseri önlemek için çalışmaları hızlandırmış ve "chemoprevention" son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan konulardan biri olmuştur. Prostat kanseri uzun bir latensi, yüksek insidansı, tümör markır mevcudiyeti (PSA), tanımlanabilen preneoplastik lezyonlarının olması ve yüksek riskli grupları içermesinden dolayı chemoprevention için ideal kanserlerdendir (1)

Günümüzde kanserli hastalar hekimin uyguladığı tedavi yöntemlerine ek olarak tamamlayıcı/alternatif tedavilere başvurmaktadır. Türkiye'de GATA'da yapılan bir çalışmada bu oran %61 olarak bulunmuştur (2). Bu nedenle ülkemizde ürologlar, ürolojik kanserlerde tamamlayıcı/alternatif tedaviler hakkında bilgi sahibi olmalı ve hastalarını doğru yönlendirebilmelidir.

Chemoprevention hakkında ayrıntılı tartışmaya girmeden önce kanser ve karsinogenesis hakkında bazı temel bilgileri hatırlatmak faydalı olacaktır.

HÜCRE SIKLUSU VE KARSİNOGENESİS

Tümör hücreleri de dahil olmak üzere tüm hücreler mitoz ile çoğalır. Ancak bu çoğalma normal hücrelerde genetik olarak kodlanmış, çok duyarlı bir kontrol mekanizmasına sahiptir

Hücre siklusu 4 dönemdir:

- 1- G1 (Post-Mitotik Dönem): Hücrede DNA sentezi olmaz. Aktif protein, lipid ve polisakkarid metabolizması ve RNA sentezi yapılmaktadır.
- 2- S (Sentetik Faz): DNA sentezi başlar. RNA sentezi devam eder, protein sentezi maksimuma çıkar.
- 3- G2 (Post-Sentetik Dönem): DNA sentezi durur, hücrenin protein sentezi G1 dönemindeki kadardır.
- 4- M (Mitoz): Hücre ikiye bölünerek iki yavru hücre meydana getirir.

Hücrede mutasyonların en sık ortaya çıktığı dönemler S ve G2 fazlarıdır. S fazı ne kadar uzun sürerse mutasyon şansı da o kadar artar. İnsan vücudundaki hücrelerin bir kısmının mitoz potansiyeli mevcutken bir kısmında bu potansiyel yoktur, ölen hücrelerin

yerine hiç bir şekilde yenisi gelemmez. Mitoz yapabilen hücrelerin de bu kapasiteleri sınırlıdır ve sonsuza kadar devam etmez. İşte hücrelerdeki bu programlı ve fizyolojik yaşlanma ve ölüm mekanizmasına “Apoptozis” denir. Bu mekanizmanın bozulması kanser oluşumunun temelidir.

Kanser oluşumunun temelinde ölümcül olmayan genetik hasar yatar. Bu hasarın temel hedefi iki normal düzenleyici gen grubudur: proto-onkogenler ve tümör süpre eden genler. Bu iki genin herhangi birinde ortaya çıkan mutasyon normal hücrenin kanser hücresi haline dönüşmesine neden olur.

Proto-onkogenlerin mutant allellerinin dominant olduğu kabul edilir, çünkü normal eşlerinin bulunmasına rağmen malign transformasyona neden olabilirler. Oysa tümör süprese edici genlerin malign transformasyona neden olabilmesi için her iki allelinin de hasar görmesi gereklidir.

Günümüzde kabul edilen görüşe göre karsinogenesis çok basamaklı bir süreçtir. Malign bir neoplazm aşırı büyüme, lokal invazivlik, metastaz oluşturma yeteneği gibi birçok fenotipik özelliğe sahiptir.

Bu yeteneklerin kazanılması kabaca 3 aşamada olur :

- 1- Initiation: Karsinojene maruz kalınmasından kısa bir süre sonra DNA'da ortaya çıkan kalıcı değişikliği ifade eder.
- 2- Promotion: Fenotipik anormallikler ortaya çıkana kadar DNA'daki hasarın artmasına yol açan basamak(ları) ifade eder.
- 3- Progresyon: İnvazyon ve metastaz yapma yeteneğinin ortaya çıkmasıyla karakterize progressif fenotipik değişikliklerin (kanserin) ortaya çıkmasıdır (3).

Karsinojen maddeler etkili oldukları aşamaya göre kendi aralarında ayrılırlar (initiator, promoter, vs). Initiation safhası olmadıkça promoter maddeler malign transformasyona neden olamaz. Initiation safhası irreversible olmasına rağmen promotion safhası özellikle erken dönemlerde reversible'dir.

Initiation aşamasının genellikle DNA'da ortaya çıktığı kabul edilse de, bu ilk aşama RNA'da veya bunların ürünü olan enzimlerde / proteinlerde de ortaya çıkabilir. Laboratuvar deneylerinde anti-oksidanlar, flavonlar, halojene hidrokarbonlar, bazı polisiklik aromatik hidrokarbonlar, anti-inflamatuar steroidler, prostaglandin sentez inhibitörleri gibi bazı ajanlar initiation safhasında etkili bulunmuşlardır. Bu ajanlar karsinojen metabolizmasını etkileyerek (detoksifikasyonunu arttırarak veya aktivasyonunu azaltarak), karsinojenin hücreye bağlanmasını engelleyerek veya hedef hücrenin büyümesini ve çoğalmasını süprese ederek etki gösterir. Bugüne kadar yapılan araştırmalara rağmen bu anti-initiator ajanların kanser üzerine henüz bir etkisi saptanamamıştır.

Promotion ile progression safhaları arasındaki ayırım net değildir ve promotion sırasındaki biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin bir kısmı progression sırasında da devam eder. Initiation aşamasına etkili bazı ajanlar (örneğin anti-oksidanlar) aynı zamanda promotion aşamasına da etkilidir (bu aşamada ortaya çıkan serbest radikalleri temizlerler). Ayrıca anti-inflamatuar steroidler, prostaglandin sentez inhibitörleri, proteaz inhibitörleri, siklik nükleotidler, yağdan fakir ve kalorisi düşük diyet gibi ajan veya faktörler promotion aşamasına etkilidir. Retinoidler gibi hücrel diferansiasyonu arttıran ajanlar malign transformasyona direnç gösterir ve karsinogenezin progresyon aşamasında kullanılabilirler (1).

KANSER OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİ (ANTİKARSİNOGENEZİS)

Kanser oluşumu 3 şekilde önlenabilir :

- 1- Primer önleme: Kanser oluşumunu önlemek ya da azaltmak amacıyla, kanser oluşumuna neden olan faktörlerin belirlenmesi ve ortadan kaldırılmasıdır.

Aslında insanlar günlük yaşamda birçok karsinojene maruz kalmasına rağmen insan genomunun (DNA) esnekliği, tamiri veya immün cevaplar yoluyla kanser gelişimi büyük ölçüde önlenir. Ancak bu mekanizmaların yetersiz kaldığı durumlarda kanser ortaya çıkar.

2- Sekonder önleme: Karsinogenezisin erken aşamalarını etkileyen ajanların kullanılmasıdır.

3- Tersiyer önleme: Premalign değişiklikler de dahil olmak üzere, karsinogenezisin geç aşamalarını durduran veya tersine çeviren ajanların kullanılmasıdır.

Primer önlemenin çok güç olması sekonder ve tersiyer önleme yöntemlerinin önemini arttırmaktadır. Chemoprevention hem sekonder hem de tersiyer önleme amacıyla uygulanabilir (1,3).

CHEMOPREVENTION (TANIM)

Organizmayı tahrip ve invaze eden mutant klonların gelişimine karşı organizmayı koruyan intrinsik fizyolojik mekanizmaları güçlendiren ajanların kullanılmasıdır (4).

Spesifik besin maddeleri veya diğer kimyasal maddelerin karsinogenesis sürecinin süpresyonu veya geri çevrilmesi ve invazif kanserin gelişiminin engellenmesi amacıyla kullanılmasıdır (Lippman et al.,1994)

Doğal veya sentetik maddelerin (A Vitamini, Retinoidler, Antioksidanlar, v.s.) kullanılması ile karsinogenezis sürecinin inhibisyonu veya sona erdirilmesidir. (Snow, 1996)

Bugün chemoprevention karsinogenezisi geri çevirmek veya baskılamak için spesifik ajanların kullanılması ve bu sayede kanser gelişiminin önlenmesi olarak tanımlanmaktadır (5).

Chemoprevention amacıyla birçok farklı ajanla çalışmalar yürütülmektedir. Chemoprevention amacıyla kullanılması planlanan ajan aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Verilecek ilacın toksisitesi minimal olmalı,
- Kullanımı kolay ve uzun süreli olmalı,
- Yaşam kalitesini etkilememeli,
- Ucuz olmalı,
- Kolaylıkla bulunabilmeli ve satın alınabilmesi mümkün olmalı,
- Karsinogenezisin promotion aşamasına etkili olmalıdır.

Prostat kanserinin chemoprevention'u prostatta oluşan karsinogenezisin doğal seyrinde yer alan multiple basamakları engellemek üzere doğal veya sentetik ajanların verilmesi olarak tanımlanabilir (5). Prostat kanser chemoprevention'ın amacı etkili, toksik olmayan oral yoldan alınabilen ajanları bulmak ve normal epitelden displaziye, düşük dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye (LGPIN), yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziye (HGPIN), lokal invaziv karsinomaya ve metastatik hastalığa progresyonu ve promosyonu yavaşlatmak veya engellemektir. Bu ajanlar tek başına veya kombinasyonla verilebilir. Kombinasyonun prensipleri; farklı mekanizmayla etki yapan iki veya daha çok ajanı kullanmak, birbirinin toksik etkisini arttırmayan ajanları kullanmak, her bir ajanın dozunu azaltmaktır.

Chemoprevention'a uygun hastalar:

1. 55 yaş üzeri, normal total PSA'lı, asemptomatik beyaz erkekler
2. Sınırdan yükselen PSA'ya sahip erkekler
3. Israrla yükselen PSA'lı ama biyopsileri negatif erkekler
4. Erken başlangıçlı prostat kanseri aile öyküsü verenler
5. Atipi ve proliferatif inflamatuvar atrofi gibi şüpheli histolojik değişiklik gösteren erkekler
6. HGPIN'lı erkekler
7. Yakın takibe alınmış düşük volümlü/düşük Gleason skorlu lokalize kanserli hastalar

8.Cerahi veya radyoterapiyi takiben rekürrens için yüksek riskli hastalar (sekonder koruma) (5,6).

Chemoprevention çalışmaları Faz I,II ve III olarak sınıflandırılır. Faz I çalışmaları toksisiteyi değerlendirir, ilaç farmakokinetiğini ve ilaç etkileşimlerini çalışır. Faz II çalışmaları küçük-skala çalışmaları olup, ilacın hastalığın seyrine ve biomarkırlarına etkisini değerlendirir. Faz III çalışmalar büyük-skala, randomize, çift-kör, kullanılan ajanı plaseboyla karşılaştıran ve spesifik kanserin insidansını azaltmayı amaçlayan çalışmalardır. (Tablo 1) (7).

Tablo1. Klinik Chemoprevention Deneme Çalışmalarında Bilimsel Tasarım

Faz	Denek Sayısı	Tasarım	Primer son nokta
I	15-30	Küçük, kısa süreli toksisite gözlenmez ise doz arttırılan pilot çalışmalar,	1.Farmokokinetik 2.İlaç etkileşimleri
Ila	30-60	Küçük, kısa süreli, doz arttırımı olmayan çalışmalar	Biomarkerlara yanıt ve duyarlılığı
Iib	500-1500	Daha büyük ve uzun süreli yüksek riskli gruplarda yapılan randomize çalışmalar	Valide edilmiş biyomarkerlarla etkinliğin yanıtı
III	Binler	Büyük, uzun süreli, randomize, risk seviyeleri dikkatlice belirlenmiş çalışmalar	1.Biyomarkerlara yanıt 2.Kanser insidansı ve mortalitesi

ABD’de Ulusal Kanser Cemiyeti (NCI) riskli hedefe yönelik nüfusda, prostat kanser riskini azaltmak üzere bir çok çalışmalar başlatmıştır. Önceleri ilk jenerasyon ajanlar (örneğin 4-(hydroxy)-fenretinide [4-HPR], difluoromethylornithine [DFMO], antiandrogenler) Faz I ve II çalışmaları başlatılmıştır. 1990’lı yıllara gelindiğinde Prostat Kanseri Önleme Grubu (PCPT) finasterid kullanılan 18000 erkeği içeren Faz III çalışmaları ile devam edilmiştir. 2001 yılında prostat kanseri riski taşıyan 32000 sağlıklı erkekte SELECT (the Selenium and vitamin E Prostat Cancer Prevention Trial) çalışması başlatılmıştır, tahminen sonuçları 2013 yılında alınacaktır.

Ulusal Kanser Cemiyeti, HGPIN’li veya PSA’sı yüksek ama biyopsisi negatif gibi prostat kanseri için yüksek-riskli nüfusda antiandrogenler, antiöstrojenler, vitamin D analogları, selektif siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörleri ve antioksidanları (selenyum, likopen, soya izoflavonlar) test eden çeşitli klinik çalışmaları desteklemektedir (8).

Tablo 2: Ulusal Kanser Cemiyetince desteklenen prostat kanser chemoprevention çalışmaları

Faz I Çalışmaları

Likopen
Soy izoflavonlar

Faz II Çalışmaları

DFMO
DFMO ± Casodex
Flutamid
Exisulind
Flutamid ± toremifen
Selenyum ± vitamin E
Selenize edilmiş maya
Soy izoflavon (genistein)
Vitamin D analogu
Colecxib

Soy protein

Faz III Çalışmaları

Selenize edilmiş maya

L-selenomethionin

PCPT-finasterid

PCPT-2 SELECT selenyum ± vitamin E

(DFMO:diflorometilornitin, PCPT:Prostat Cancer Prevention Trial, SELECT:Selenium and Vitamin E Chemoprevention Trial)

Bu çalışmaların ekonomik boyutu da gözardı edilmemelidir. Faz III çalışmada bir hastanın maliyeti hastane poliklinik muayeneleri, tetkikleri ve biyopsileri hariç 1000-2000 dolar arasında değişmektedir (8).

ANTIANDROJENLER

Androjen ve androjen metabolitleri prostat kanserinin initiation ve progresyon aşamalarında kritik bir role sahiptir. Önikoidler ve 5 α -redüktaz enzim eksikliği gibi androjen fonksiyonu inhibe edilmiş kişilerde prostat kanseri gelişmez. Androjen düzenlenmesini sağlayan genlerdeki polimorfizm artmış prostat kanseri riskiyle birliktedir. Androjen düzenlenmesini sağlayan genlerdeki mutasyon ve değişiklikler prostat kanser progresyonuna katkıda bulunabilmektedir. Androjen hormon ablasyonu prostat kanserini dramatik olarak geriletmektedir. Flutamidin TRAMP farelerinde prostat kanser oluşumunu geciktirdiği, insidansını azalttığı, T-antijene bağlı karsinogenezisi engellediği gösterilmiştir. (9) Antiandrojenlerin prostat kanserini önleyici tedavide kullanılabileceği akla yakın gelmektedir. Fakat libido kaybı, sıcak basması ve aşırı jinekomasti gibi getireceği yan etkiler, beklenen faydadan daha kötü olacağından bu amaçla kullanılmaları mümkün olmamaktadır. Bu kısıtlamadan dolayı ilgi Finasterid gibi 5 α -redüktaz aktivitesi inhibitörlerine odaklanmıştır (1). Erken gözlemler beklentilerin altında kalmıştır. Başlangıç biyopsi bulguları ile yüksek riskli bulunan hastaların takibinde, finasterid alanların %30'unda prostat kanseri gelişmiştir ve finasteridin PIN'e etkisi yoktur (10). Finasterid alan hastalarda kanser morfolojisinde histolojik bir değişiklik gözlenmemektedir. Bu nedenle, prostat kanserli hastalarda 5 α -redüktaz blokajının etkinliğini ispat edilememektedir, uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prostat Kanserini Önleme Grubu'nun yaklaşık 10 yıl sürmesi beklenen randomize bir çalışmada 55 yaş ve üzeri normal rektal muayene ve serum PSA (<3.0 ng/mL)'sı olan 15000 erkek 5 α -redüktaz inhibitörü Finasterid ve plasebo ile tedaviye alınmıştır. Çalışmanın sonunda, hastaların biyopsi ile prostat kanseri olup olmadığı ortaya konacaktır (11).

RETİNOİK ASİTLER

Retinoidler hücresel büyüme ve diferansiasyonun normal kontrolünde önemli bir role sahiptir. Retinoidlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak gen ekspresyonunu kontrol ettikleri düşünülmektedir. Örneğin retinoik asitin nöroblastoma hücrelerinde N-myc onkojeni ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Retinoidlerin spesifik peptid growth faktörleri ve bunların membran reseptörleri üzerinde modülatör etki gösterdiği saptanmıştır. Retinoik asit, muhtemelen epidermal growth faktör (EGF) reseptörüne ait mRNA sentezini arttırarak, duyarlı hücrelerde EGF reseptörlerinin sayısını arttırır. Farklı hücre kültürlerinde EGF reseptör stimülasyonu hücre proliferasyonunu

arttırabilir veya azaltabilir. Sentetik bir retinoid olan Fenretinide, prostat kanser hücrelerinin büyümesini in vitro, prostat karsinogenesisini ise in vivo olarak engelleyebilmektedir (1).

VİTAMİN D ANALOGLARI

Vitamin D normal veya malign doku ve hücreler üzerine büyüme-engelleme ve farklılaşma üzerine potent etkilere sahiptir. Normal prostat epitelinin büyümesi ve canlılığının idamesinin androjenler ve D vitamini ile yakın ilgisi vardır. Androjenler hücre proliferasyonunu uyarırken, D vitamini de inhibe edici rol oynamaktadır. Vitamin D'nin in vivo ve in vitro prostat kanser hücre proliferasyonunu engellediğinin gösterilmesi, prostat kanserini önlemede kullanılabileceği düşüncesini desteklemektedir (1).

ORNİTİN DEKARBOKSİLİZ İNHİBİSYONU (DFMO)

Ornitin dekarboksilaz poliamin sentezinde bir enzimdir. Poliaminler prostatta oldukça yüksek konsantrasyonlarda olup, prostat epitelyal büyüme ve farklılaşmada bir role sahiptir. DFMO ornitin dekarboksilazın geridönüşümsüz bir engelleyicisi olup rat modellerinde prostat kanserini engellediği gösterilmiştir (1).

NONSTEROİDAL ANTİ ENFLAMATUVARLAR (NSAID)

Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik gözlemler nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar ve özellikle selektif siklooksijenaz (COX-2) inhibitörlerinin klinik olarak saptanmış prostat kanser riskini rölatif olarak azaltabileceğini düşündürmektedir. Prostat kanseri oluşturulmuş TRAMP farelerinde 24 hafta boyunca diyetle selektif siklooksijenaz (COX-2) inhibitörü olan Celecoxib verildiğinde, kontrol grubuna göre metastaz olmaksızın tümör gelişiminin azaldığı gösterilmiştir (12). NSAID'ları kullananlarda prostat kanser riski ve progresyonu azalmaktadır (13).

BESLENME VE CHEMOPREVENTION

Beslenme ve prostat kanseri üzerinde de çok çalışma yapılmaktadır. Afrika ve Asya'da yaşayan erkeklerin prostat kanser insidansı ABD'de yaşayan Afrikalı ve Asyalı erkeklerinkinden çok daha düşüktür. Bu da özellikle diyet olmak üzere çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir. Diyetin prostat kanser riskine katkıda bulunduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur (14).

YAĞLAR

Aşırı-yağlı beslenme artmış prostat kanseri riskine yol açmaktadır. Diyetle hayvansal yağların, kırmızı etin ve yağlı hayvansal besinlerin tüketimi ile prostat kanser insidansı ve mortalitesi arasında direk orantılı artış tespit edilmiştir (15). Bu rölatif risk artışının yaklaşık 2 kat olduğu hesaplanmıştır (16).

LİKOPEN

Likopen yağda eriyen bir karotenoiddir ve domateste ve diğer meyvelerde oldukça çok bulunur. Ayrıca prostat bezinde olağandışı bir şekilde yoğun konsantrasyonda olduğu gösterilmiştir (17). Karotenoidler, potent antioksidan olup, hücre hasara yol açan serbest radikalleri inaktive ederek hücreyi oksidatif strese korurlar. Epidemiyolojik çalışmalar bu antioksidanın prostat kanserini önlemede yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek likopen tüketimi prostat kanser riskini %20 düşürmektedir (15). Domates tüketiminin azalmış prostat kanseri ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir (18). Küçük ve ark.'nın Faz II çalışmasında 3 haftalık ek tedavinin ardından radikal prostatektomi uygulanan lokalize prostat kanserli hastaların 15'ine günde 2 kere 15 mg. Likopen (11 hastaya verilmemiş) verildikten sonra, cerrahi uygulanan 26 hastada patolojik tahlilde cerrahi sınırların tutulduğu, likopen verilen

grupta daha düşük olarak bulunmuştur (19). Standart doz belli değildir, günde 30-45 mg tavsiye edilir. 2 kupa (1 kupa=1/4 lt) işlenmiş domates suyuna denk düşen 30 mg/gün likopen alımının koruyucu etkisi bulunmaktadır (20).

SELENYUM

İnsan yaşamı için gerekli eser elementlerden biridir. Selenyum glutatyon peroksidaz aktivitesi için gereklidir. Glutatyon peroksidaz, hidrojen peroksiti metabolize eder ve anti-oksidan savunma sisteminin temelidir. Bu enzimin aktivitesi kan selenyum seviyesiyle koreledir. Selenyum tahıl, nişasta ve sebzelerde bulunur. Brokoli, lahana, soğan, sarımsak gibi kükürt oranı yüksek olan sebzelerde yüksek orandadır.

Selenyumla yapılan çeşitli hayvan tümör deneylerinde uygulanan karsinojenin tipine, verilen selenyum dozuna ve preperatına, karsinojenin ve selenyumun uygulanış zamanına, deney hayvanının türüne, yaşına, cinsiyetine ve primer tümörün yerleşim yerine göre farklı cevaplar elde edilmiştir.

İnvitro çalışmalarda selenyumun duyarlı hücrelerde proliferasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir. Selenyumun, prekarsinojenlerin, bariz karsinojenler haline dönüşmesini sağlayan enzimatik reaksiyonları inhibe ettiği düşünülmektedir. Selenyum ayrıca karsinojenlerin detoksifikasyonunu artırarak kromozomal hasarı da önleyebilir. Selenyumun, karsinogenezisin, initiation ve promotion safhalarını inhibe ettiğini ve hedef hücrelerde proliferasyon hızını düşürdüğünü gösteren bulgular vardır.

Düşük selenyum seviyeleri artmış prostat kanser riskiyle birlikte. Günde 200 mg toplam 4.5 yıl selenyum alan 974 erkek, plaseboyla karşılaştırıldığında prostat kanser riskinde %63 azalma olduğu gösterilmiştir (21).

VİTAMİN E

Tokoferoller denilen birkaç grup bileşik topluca E vitamini olarak adlandırılır. Besin değerinin yanında anti-oksidan özelliği belirgindir. Heme sentezi, ilaç metabolizması gibi birçok fizyolojik fonksiyonun enzimatik aktivasyonu için gerekli bir maddedir.

Anti-oksidan özelliğinden dolayı DNA'nın peroksidatif hasarından kaynaklanan karsinogenezisi önleyebilir. Kromozomal kırıkları anti-oksidan etkisiyle önlediği gösterilmiştir.

Sigara içen erkeklerde uzun süreli vitamin E alınması prostat kanser insidansını azaltmaktadır. Vitamin E'nin prekürsor lezyonların progresyonunu önlediğine inanılmaktadır. İn vitro olarak da prostat kanser hücrelerinin büyümesini yavaşlatmaktadır. Alfa Tokoferol Beta Karoten (ATBC) çalışması E vitamininin, plaseboya göre prostat kanser insidansını %32 ve mortalitesini %41 azalttığını göstermiştir (22). Bunun üzerine ABD'de 2001 yılında SELECT (the Selenium and vitamin E Prostat Cancer Prevention Trial) çalışması başlatılmıştır, tahminen sonuçları 2013 yılında alınacaktır. 15000 sağlıklı bireyde başlatılan, randomize edilmiş primer koruyucu bir çalışmada, karoten ve vitamin E alımının prostat kanser riskini azaltabileceği hipotezi test edilecektir (23). Diyetle fazla miktarda vitamin E alan erkeklerde prostat kanser riski oldukça azalmaktadır. (24).

YEŞİL ÇAY

Yeşil çay güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu bilinen epigallocatekin-3-gallat (EGCG) gibi polifenoller içerir. EGCG androjene bağımlı olan veya olmayan prostat kanser hücrelerinde apoptosise sebep olmaktadır. Ayrıca EGCG prostatik kanser proliferasyonu ile ilişkili olan ornitin dekarboksilaz aktivitesini de engellemektedir. Bu çalışmalar yeşil çayın prostat kanserini önlemede kullanılabilecek ajanlardan biri olabileceğini düşündürmektedir (1). Gupta'nın çalışmasında prostat kanserli farelere günde 6 bardak yeşil çaya denk dozda oral GTP (yeşil çay polifenoller) verilmesiyle tümör gelişiminin durduğu, surviyi artırdığı

ve uzak metastazları ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Günde 3-5 fincan çay 240-320 mg polifenol sağlar (20).

SOYA İZOFLAVANOİDLER

Asya ve batı diyetleri arasındaki başlıca farklardan biri de soya ürünlerini içermesidir. Soya zayıf östrojenik aktiviteye sahip bileşenler içerir. Bu fitoöstrojenler veya izoflavonlar antikarsinojenik özelliklere sahiptir. Genistein soya ürünlerinde en çok bulunan izoflavondur. Prostat karsinogenezinde de bilinen EGFR ve her-2/neu gibi tirozin kinaz reseptörlerinin doğal inhibitörüdür. Genistein hem in vivo hem de in vitro prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmektedir.

Her ne kadar prelinik bilgilerimiz soya ürünlerinin prostat kanserini önlemede kullanılabileceğini düşündürse de, henüz net klinik kanıtlar elimizde değildir (1).

ANTİ - OKSİDANLAR

N-asetil sistein, BHT (gıda koruyucu), beta-karoten, C vitamini, E vitamini ve selenyum anti-oksidan etki göstererek kanser insidansını azaltabilirler. Birçok deneysel çalışmada anti-oksidanların, anti-karsinojenik etkileri gösterilmiş olmasına rağmen invivo çalışmalarda bu ajanların belirgin bir yararı saptanmamıştır. Bu ajanların birlikte kullanılınca sinerjistik etki gösterdiği yönünde bulgular vardır (14).

C VİTAMİNİ

Birçok hayvan C vitamini sentezleyebilirken insanlarda bu yetenek yoktur. Ascorbik asit mikrozomal elektron transportunda, steroid hormonları da dahil olmak üzere hidroksilasyon reaksiyonlarında tirozin metabolizmasında ve bağ dokusu, özellikle kollajen metabolizmasında rol alır. C vitamininin koagülasyonda da rolü vardır. Bunlara ek olarak bazı ilaçların ve karsinojenik bileşiklerin detoksifikasyonunda da rolü olduğu sanılmaktadır. Birçok bileşiğin detoksifikasyonunda rol almasına rağmen C vitamini gastrointestinal absorpsiyonu artırarak kurşun ve civa içeren bileşiklerin toksisitesini arttırabilir. C vitamininin invivo olarak nitrit iyonlarını temizleyerek nitrozamin oluşumunu önlediği gösterilmiştir.

Prostatla ilgili üç çalışmada C vitamini takviyesi ile prostat kanseri sıklığının artmış olması dikkat çekicidir (14).

KAYNAKLAR

- 1.Reiter RE and deKernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ,ed.) Eight Edition. Philadelphia, Saunders, Vol 4, 3003-3024, 2002.
- 2.www.gata.edu.tr/dahili_bilimler/onkoloji/kdat.htm
- 3.Kibel AS and Nelson JB. Molecular genetics and cancer biology. Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ,ed.) Eight Edition. Philadelphia, Saunders, Vol 4, 2625-2671, 2002.
- 4.Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. Cancer Res 36: 2689-702,1976.
- 5.Kakizoe T: Chemoprevention of Cancer-Focusing on clinical trials. Jpn J Clin Oncol 33:421-42, 2003.
- 6.Lieberman R, Bermejo C, Akaza H, et al. Progress in prostate cancer chemoprevention: modulators of promotion and progression Urology 58: 835-42, 2001
- 7.Sharma RA and Farmer PB: Biological relevance of adduct detection to the chemoprevention of cancer. Clin Can Res 10:4901-12, 2004.

8. Lieberman RAA, William G, Nelson B et al. Executive Summary of the National Cancer Institute Workshop: Highlights and recommendations. *Urology* 57:4 (suppl 1):4-7,2001.
9. Raghoebar S, Kuliiev E, Steakley M et al: Efficacious chemoprevention of primary prostate cancer by Flutamide in an autochthonous transgenic model. *Can Res* 60:4093-97, 2000.
10. Cote RJ, Skinner EC and Salem CE et al: The effect of finasteride on the prostate gland in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. *Br J Cancer*, 78:413-418,1998.
11. Feigl P, Blumenstein B and Thompson I et al: Design of the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) Control Clin Trials, 16:150-163, 1995.
12. Gupta S, Adhami VM, Subbarayan M et al: Suppression of prostate carcinogenesis by dietary supplementation of Celecoxib in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Cancer Research* 64:3334-43, 2004.
13. Norrish AE, Jackson RT and McRae CU: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. *Int J Cancer*, 77:511-515, 1998.
14. Fleshner NE and Omer Kucuk: Antioxidant dietary supplements: Rationale and current status as chemopreventive agents for prostate cancer. *Urology* 57: 4(suppl.1) 90-94, 2001.
15. Chan JM, Stampfer MJ, and Giovannucci EL: What causes prostate cancer? A brief summary of the epidemiology. *Semin Cancer Biol* 8:263,1998.)
16. Wittemore AS: Prostate cancer in relation to diet, physical activity and body size in blacks, whites and Asians in the United States and Canada. *JNCI*. 87:652,1995.)
17. Clinton SK, Emenisher C, Schwartz SJ: Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 5:823, 1996.
18. Mills PK, Beeson WL and Phillips RL et al. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer*, 64:598-604, 1989.
19. Kucuk O, Sakr W, Sarkar F and Djuric Z et al. Lycopene supplementation in men with localized prostate cancer (Pca) modulates grade and volume of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and tumor, level of PSA and biomarkers of cell growth, differentiation and apoptosis. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 40:409, 1999.
20. Topuz E. Kanserde Alternatif ve Tamamlayıcı Tıp. (Bilimsel Yaklaşım) Lycopene 128-130, 2005.
21. Clark LC, Dalkin B and Krongrad A et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol*, 81:730-734, 1998.
22. Heinonen OP, Albanes D and Virtamo J et al: Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 90:440-446, 1998.
23. Christen WG, Gaziano JM and Hennekens CH: Design of Physicians' Health Study II—a randomized trial of beta-carotene, vitamins E and C, and multivitamins, in prevention of cancer, cardiovascular disease, and eye disease, and review of results of completed trials. *Ann Epidemiol*, 10:125-134, 2000.
24. Helzlsouer KJ, Huang HY and Alberg AJ et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*, 92:2018-2023, 2000.