

Uloga upale u patogenezi karcinoma prostate

The Role of Inflammation in Prostate Cancer Pathogenesis

Goran Štimac, Ognjen Kraus

Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KB "Sestre milosrdnice"

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

Sažetak Karcinom prostate je u novije vrijeme prepoznat kao vodeći uzrok mortaliteta i morbiditeta muškaraca druge i treće životne dobi. U recentnim publikacijama sve je više dokaza o direktnoj ili indirektnoj povezanosti kronične upale i/ili infekcije i karcinoma prostate. Smatra se da kronična, supklinička upala inducira karcinogenezu oksidativnim oštećenjem stanica i genoma, stvaranjem miljea koji stimulira replikaciju stanica, angiogenezu i reparaciju tkiva. Za molekularnu patogenezu karcinoma prostate vezane su i somatske alteracije gena koji su angažirani u obrani protiv upalnog oštećenja stanica te u procesu regeneracije stanica. U prilog ovoj pretpostavci, epidemiološki podaci i populacijske studije dokazali su da postoji povišen relativni rizik od razvoja karcinoma prostate u muškaraca s preboljelim spolno prenosivim bolestima ili prostatitisom. Novija saznanja genetičkih i molekularnih studija također podupiru pretpostavku da upala i/ili infekcija mogu uzrokovati karcinom prostate. Buduće strategije u kemoprevenciji koje proistječu iz ovih saznanja uključuju: 1/ antioksidanse; 2/ konzumiranje hrane bogate antioksidansima; 3/ protuupalne lijekove (antiflogistike); 4/ sprečavanje, otkrivanje i liječenje spolno prenosivih bolesti. Kritički je prikazana recentna literatura.

Ključne riječi: karcinom prostate, upala, prostatitis, spolno prenosive bolesti, karcinogeneza, slobodni radikali, antioksidansi, prevencija

Summary Prostate cancer continues to be a source of considerable morbidity and mortality for aging men. In recent publications there is emerging evidence that prostate inflammation and/or infection may contribute to prostatic carcinogenesis. Chronic subclinical inflammation is thought to incite carcinogenesis by causing oxidative cell and genome damage, promoting cellular turnover, and creating a tissue microenvironment that can enhance cell replication, angiogenesis and tissue repair. The molecular pathogenesis of prostate cancer has been characterized by somatic alterations of genes involved in defences against inflammatory damage and in tissue recovery. In support of this hypothesis, epidemiological data and population studies have found an increased relative risk of prostate cancer in men with a prior history of certain sexually transmitted infections or prostatitis. Evidence from genetic and molecular studies also support the hypothesis that prostate inflammation and/or infection may be a cause of prostate cancer. These emerging insights into chronic inflammation in the aetiology of prostate carcinogenesis hold the promise of spawning new preventive strategies for prostate cancer. The novel strategies in prostate cancer chemoprevention include: 1/ antioxidants; 2/dietary antioxidants; 3/ anti-inflammatory drugs; 4/ prevention, detection and therapy of sexually transmitted diseases. Recent literature on the topic is reviewed and discussed.

Key words: prostate cancer, inflammation, prostatitis, sexually transmitted diseases, carcinogenesis, free radicals, antioxidants, prevention

Karcinom prostate je u novije vrijeme prepoznat kao jedan od vodećih zdravstvenih problema muškaraca druge i treće životne dobi. Maligni je tumor na koji otpada značajan udio od ukupnog broja svih malignih bolesti u muškaraca starijih od 50 godina, a incidencija se povećava sa svakim desetljećem te on na Zapadu predstavlja najčešću malignu bolest muške populacije i drugi uzrok smrti, odmah iza karcinoma pluća (1, 2). U Hrvatskoj se po učestalosti karcinom prostate nalazi na drugome mjestu, iza karcinoma pluća i bronha (3).

Nagli porast broja bolesnika u kojih je dijagnosticiran karcinom prostate rezultat je starenja populacije, stoga i porasta udjela muškaraca u rizičnoj dobi (>50 godina) (2, 4).

Sve šira primjena dijagnostičkih testova kao što je antigen specifičan za prostatu (PSA) i bolja informiranost populacije doveli su do porasta broja bolesnika u kojih je dijagnosticiran lokalizirani karcinom prostate (5, 6). Iako etiologija karcinoma prostate još nije poznata, verificirano je više faktora koji povećavaju rizik od nastanka bolesti. Do sada su poznati faktori: dob, rasa, karcinom prostate u obitelji, dijeta i hormoni. Za sada ima malo dokaza da benigna hiperplazija prostate, pretilost, smanjena tjelesna aktivnost, pušenje, izlaganje zračenju ili spolno prenosivi virusi povećavaju rizik od razvoja karcinoma prostate.

U recentnim publikacijama sve je više dokaza o direktnoj ili indirektnoj povezanosti kronične upale i/ili infekcije i

karcinoma prostate (7-11). Rekurentna ili kronična upala povezuje se s razvojem mnogih malignih bolesti, uključujući tumore jednjaka, želuca, jetre, mokraćnog mjehura, debelog crijeva i maternice (12). Gotovo svi ovi tumori povezuju se sa specifičnim infektivnim agensom ili s okolišnim faktorima (tablica 1). Neovisno o etiologiji, smatra se da kronična upala kao reakcija na patogen ili okolišne faktore inducira karcinogenezu direktnim oštećenjem stanica i/ili genoma te stvaranjem tkivnog mikrookoliša bogatog citokinima i faktorima rasta koji izazivaju i pojačavaju replikaciju stanica, angiogenezu i reparaciju tkiva (13, 14). Najnovija saznanja iz područja epidemiologije, genetike, molekularne patologije i upalne toksikologije sugeriraju da su upalni procesi u prostati direktno upleteni u patogenezu karcinoma prostate. U članku je dan kritički pregled recentnih studija koje su istraživale rizik od razvoja karcinoma prostate u muškaraca s preboljelim spolno prenosivim bolestima i/ili prostatitisom. Prikazani su i molekularni modeli upalne patologije te moguće smjernice u prevenciji karcinoma prostate.

Tablica 1. Etiologija vodećih karcinoma

SIJELO	INFEKCIJA	UPALA	EKSPOZICIJA
Pluća/bronh		Vjerojatno	Pušenje
Dojka			Spolni hormoni
Kolon/rektum		Sigurno	Prehrana
Želudac	<i>Helicobacter pylori</i>	Sigurno	Prehrana
Jetra	Virusi hepatitisa	Sigurno	Aflatoksin B
Prostata	Možda	Vjerojatno	Prehrana
Uterus/cerviks	HPV	Sigurno	Pušenje
Jednjak		Možda	Pušenje, prehrana
Mokraćni mjehur	<i>Shistosoma hematobium</i>	Možda	Pušenje

IZVOR: *Optimal Strategies for the Multidisciplinary Management of Prostate Cancer (Archived Web Conference) CME Presenters: Peter R. Carroll, MD; William G. Nelson, MD, PhD; Peter T. Scardino, MD; Howard I. Scher, MD; Michael J. Zelefsky, MD*

Epidemiologija

Prostatitis i karcinom prostate

Odavna je poznato da prostatitis, benigna prostatična hiperplazija (BPH) i karcinom mogu koegzistirati u prostati, no još nije jasna povezanost između karcinoma i histološki definirane upale u prostati. Nekoliko retrospektivnih studija analiziralo je povezanost prostatitisa i karcinoma prostate (tablica 2) (15-20).

Tablica 2. Studije o povezanosti prostatitisa i karcinoma prostate

STUDIJA	PODACI O PROSTATITISU	DOB ISPITANIKA (god.)	JAČINA POVEZANOSTI
Zhu i sur. 1996. (15)	Anamneza	40-69	-/+
Hiatt i sur. 1994. (16)	Medicinska dokumentacija	30+	-/+
Nakata i sur. 1993. (17)	Nepoznato	40-69	++
Honda i sur. 1988. (18)	Anamneza	≤ 60	++
Checkoway i sur. 1987. (19)	Anamneza	50+	-
Baker i sur. 1981. (20)	Anamneza	54-79	-

Jedna od najvažnijih je velika metaanaliza koju je proveo kanadski epidemiolog Leslie Dennis (10). Iz rezultata je vidljivo da bolesnici s preboljelim prostatitisom u anamnezi imaju blago povišen rizik od karcinoma prostate. Slična zapažanja navode Roberts i sur. (21). Korelacija između karcinoma prostate i preboljelog prostatitisa je slaba, no ipak je statistički značajna. Važnost ove povezanosti je upravo u tome što se podudara s činjenicom da i druge maligne bolesti uzrokuju spolno prenosivi uzročnici te nas indirektno navodi na zaključak o mogućoj infektivnoj etiologiji karcinoma prostate. U svim retrospektivnim epidemiološkim i populacijskim studijama kao metodološka pogreška nameću se tri činjenice: prvo, muškarci s preboljelim prostatitisom češće su kod urologa i imaju više izgleda da im se dijagnosticira karcinom prostate; s druge strane, bolesnici koji imaju dijagnosticiran karcinom prostate pripisat će eventualne smetnje zbog osnovne bolesti simptomima prostatitisa, premda ga vjerojatno nikada nisu preboljeli; i treće, odavna je poznato da klinička i supklinička upala prostate lažno povisuju vrijednosti PSA i na taj način biokemijski imitiraju sliku karcinoma prostate te se značajan udio takvih bolesnika podvrgava biopsiji prostate koja će ipak detektirati neke od klinički nedetektibilnih tumora. Druga limitacija epidemioloških studija korelacije prostatitisa i karcinoma prostate je posljedica nedostatne klasifikacije sindroma prostatitisa (22, 23). Studije koje opisuju anamnestički prostatitis uglavnom ne navode kako je prostatitis dijagnosticiran, niti kako je provedena klasifikacija sindroma prostatitisa, već se oslanjaju na relativno nepouzdan podatak dobiven od ispitanika. Znatno udio bolesnika s histološkom slikom kroničnog prostatitisa nema kliničkih simptoma. Histološki, supklinički prostatitis je vrlo čest nalaz u biopsijama prostate muškaraca bez kliničkog nalaza prostatitisa. Kohnen i suradnici navode da 98,1% tkivnih uzoraka nakon operacije zbog BPH ima histološku sliku prostatitisa (24). Blumenfeld pak navodi histološku sliku prostatitisa u 95% bolesnika nakon transuretralne resekcije prostate te u 100% bolesnika nakon otvorene prostatektomije (25). Supklinički prostatitis najčešći je oblik

i čini više od 90% bolesnika sa simptomima prostatizma, dok samo oko 9% bolesnika ima simptomatsku bolest (26). Postavlja se pitanje: kolika je zapravo prevalencija supkliničkog prostatitisa u populaciji i koliki udio bolesnika zbog toga nije uključen u analizu? U recentnim publikacijama udio ovih bolesnika kreće se između 5% i 14% (27-29). Većina studija koje su povezivale prostatitis s karcinomom nije obuhvatila upravo ovu važnu grupu bolesnika i oslanja se na nepouzdanu anamnestičke podatke bolesnika s preboljelim kliničkim prostatitisom.

Spolno prenosive bolesti i karcinom prostate

Pedesetih godina prošlog stoljeća Ravich i Ravich prvi su iznijeli tezu da bi prenošenje karcinogenog patogena spolnim odnosom moglo objasniti razlike u stopama karcinoma prostate među skupinama ljudi s različitim vjerskim uvjerenjima (30). Ovu tvrdnju vežu uz različite odnose prema običaju cirkumcizije među različitim vjerskim zajednicama. Od tada više je epidemioloških studija pokušalo istražiti potencijalnu povezanost između spolno prenosivih bolesti i karcinoma prostate. U početku, većina studija bila je retrospektivna i bazirale su se na anamnestičkim podacima ispitanika o eventualno preboljeloj spolno prenosivoj bolesti s inkonkluzivnim ili upitnim rezultatima. U velikoj metaanalizi retrospektivnih studija Dennis i Dawson izračunali su da postoji povišen relativni rizik od karcinoma prostate u muškaraca koji su preboljeli sifilis ili gonoreju (31). Povezanost između karcinoma prostate, prostatitisa, sifilisa i gonoreje u istoj studiji sugerira infektivnu komponentu u etiopatogenezi karcinoma prostate. Tek nedavno epidemiološke studije počele su istraživati povezanost spolno prenosivih bolesti i karcinoma prostate primjenom serologije, odnosno detekcijom specifičnih IgG-antitijela za određeni patogen (tablica 3). Više studija istraživalo je serologiju humanog papilomavirusa (HPV) i karcinom prostate, no u samo jednoj studiji dokazan je statistički značajno povišen rizik od karcinoma prostate među HPV 16 i HPV 18-seropozitivnim ispitanicima (32). Naime, kod žena su ovi serotipovi poznati kao rizični faktori za razvoj karcinoma cerviksa (33). Druge dvije studije otkrile su laganu, ali ne i statistički značajnu HPV 16-seropozitivnost u ispitanika oboljelih od karcinoma prostate u odnosu na kontrolnu skupinu bez karcinoma (34, 35). S druge strane, u studiji Stricklera i suradnika nije verificirana povezanost HPV 16-infekcije i karcinoma prostate (36). S obzirom na to da je HPV poznat kao onkogeni virus, njegov eventualni učinak na karcinogenezu prostate vjerojatno nije vezan uz upalne procese, nego uz direktno oštećenje genoma. Do danas, studije koje su istraživale povezanost infekcije *Chlamydom trachomatis* i karcinoma prostate nisu dale rezultata (33). Hayes i suradnici pronašli su povezanost seropozitivnosti na sifilis u bolesnika s karcinomom prostate, no uz blagu statističku značajnost (34). Samo jedna studija detektirala je povezanost herpes simpleks virus (HSV) 2-infekcije s karcinomom prostate, dok većina drugih studija nije potvrdila tu povezanost (20). Serološka detekcija antitijela ima prednosti u odnosu na detekciju specifičnog patogena u tkivu prostate budući da

je infekcija mogla završiti davno prije nego što je karcinom detektiran. Drugim riječima, odsutnost histološkog dokaza spolno prenosivog patogena u tkivu karcinoma prostate ne isključuje potencijalnu ulogu spolno prenosivih bolesti u patogenezi karcinoma prostate. Mogući nedostatak serološke detekcije jest činjenica da pozitivni serološki rezultat indirektno ne dokazuje da je sama prostata bila inficirana spolno prenosivim patogenom. Upravo iz ovooga proizašla je ideja da se pokušaju direktno iz tkiva karcinoma prostate izolirati spolno prenosivi uzročnici (tablica 3). Više studija pokušalo je izolirati nukleinske kiseline i genske produkte HSV-a, Epstein-Barrova virusa (EBV-a), HPV-a ili citomegalovirusa (CMV-a), no s vrlo diskutabilnim i varijabilnim rezultatima. Razmimoilaženja u nalazima recentnih publikacija potvrđuju da još nisu jasni patofiziološki mehanizmi kojima spolno prenosivi patogeni i reaktivna upala sudjeluju u karcinogenezi prostate. Osnovna je pretpostavka da spolno prenosivi uzročnici izazivaju kaskadu kroničnog upalnog i imunskog odgovora koji pak sudjeluje u inicijaciji karcinogeneze.

Tablica 3. Spolno prenosive bolesti i karcinom prostate

PATOGEN	METODA DETEKCIJE	JAČINA POVEZANOSTI
HPV 16	Serologija	+/-
	Hibridizacija <i>in situ</i> i PCR	+/-
HPV 18	Serologija	+
HPV 33	Serologija	0
HPV 11	Serologija	0
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Serologija	0
Sifilis	Serologija	+/-
HSV 2	Serologija	+/-
	Imunofluorescencija, hibridizacija <i>in situ</i>	0
HSV 8	Serologija	+/-
CMV	Imunohistokemija, PCR, hibridizacija <i>in situ</i>	+
EBV	Imunohistokemija, PCR	+

Legenda: HPV – *humani papilomavirus*; HSV – *herpes simpleks virus*; CMV – *citomegalovirus*; EBV – *Epstein-Barrov virus*

Rizično spolno ponašanje i karcinom prostate

Rosenblatt i suradnici proveli su 2001. godine veliku retrospektivnu studiju u kojoj su pokušali povezati rizično seksualno ponašanje s karcinomom prostate (37). Njihovi rezultati sugeriraju da postoji direktna pozitivna korelacija između ukupnog broja spolnih partnera tijekom života i povišenog rizika od razvoja karcinoma prostate. Ista studija potvrdila je povišen rizik u onih koji su preboljeli gonoreju

te u onih koji su liječeni zbog neplodnosti. Zanimljivo je da nije nađena korelacija između učestalosti odnošaja i pojavnosti karcinoma prostate, kao što je već prije potvrđeno za karcinom penisa i anusa (38). Dennis i suradnici izračunali su da postoji povišen relativni rizik od karcinoma prostate u muškaraca koji su imali više od 20 spolnih partnera tijekom života, kod onih koji su prosječno imali više od tri odnošaja na tjedan te kod onih koji su imali odnošaj s prostitutkom (31). Slične rezultate, uz dodatno povišen rizik u muškaraca koji su preboljeli sifilis i gonoreju, navode Hayes i suradnici (34). Ovi rezultati sugeriraju da rizično spolno ponašanje znači povećanu izloženost spolno prenosivim uzročnicima, pa tako i povišen rizik od karcinoma prostate.

Upalni model karcinogeneze

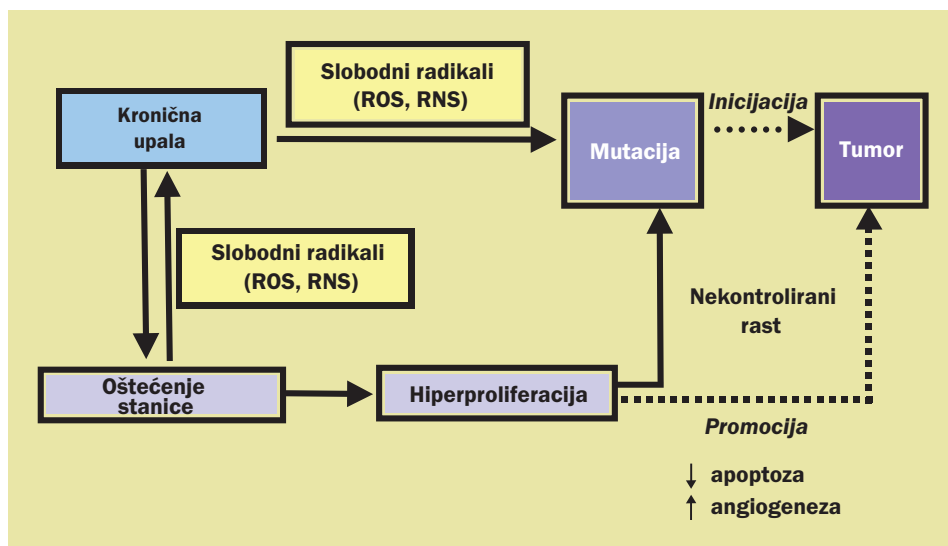
Proliferativna upalna atrofija

Uz prostatičnu intraepitelnu neoplaziju (PIN – prostatic intraepithelial neoplasia), atipičnu proliferaciju malih stanica (ASAP – atypical small acinar proliferation), kao prekursora karcinoma prostate, sve se više spominje termin proliferativna upalna atrofija (PIA – proliferative inflammatory atrophy). Sve tri promjene sadržavaju genske i epigenetske promjene slične karcinomu prostate. Termin proliferativne upalne atrofije prvi je uveo patolog Angelo DeMarzo iz bolnice "Johns Hopkins" (39). Ova lezija pokazuje karakteristike stanica koje su oštećene od imunskog sistema i pokazuju regenerativnu proliferaciju. PIA se često javlja u bolesnika koji imaju dijagnosticiran karcinom prostate. Oko 5% ovih pokazuje promjene genoma koje su vrlo slične ili gotovo identične karcinomu prostate. PIA nastaje oštećenjem prostatičnog epitela te djelovanjem ishemije, infekcije, toksina, citokina i upalnih medijatora. Upala sama po sebi izaziva oksidativno oštećenje stanica i genoma (slika 1). Područja proliferativne upalne atrofije koja se ne mogu

obraniti od oksidativnog oštećenja genoma dalje progrediraju u prekanceroznu leziju – PIN te dalje u karcinom prostate (slika 2). Sada se navodi da je ova, zapravo upalna lezija, gotovo sigurno prekursor karcinoma prostate (39, 40). Lehrer i suradnici ističu da je upala u prostati, pogotovo kronična, povezana s povećanom incidencijom i progresijom karcinoma prostate. Isto tako navode da bi upravo upala, a pogotovo kronična, supklinička trebala biti ciljem prevencije karcinoma prostate (41).

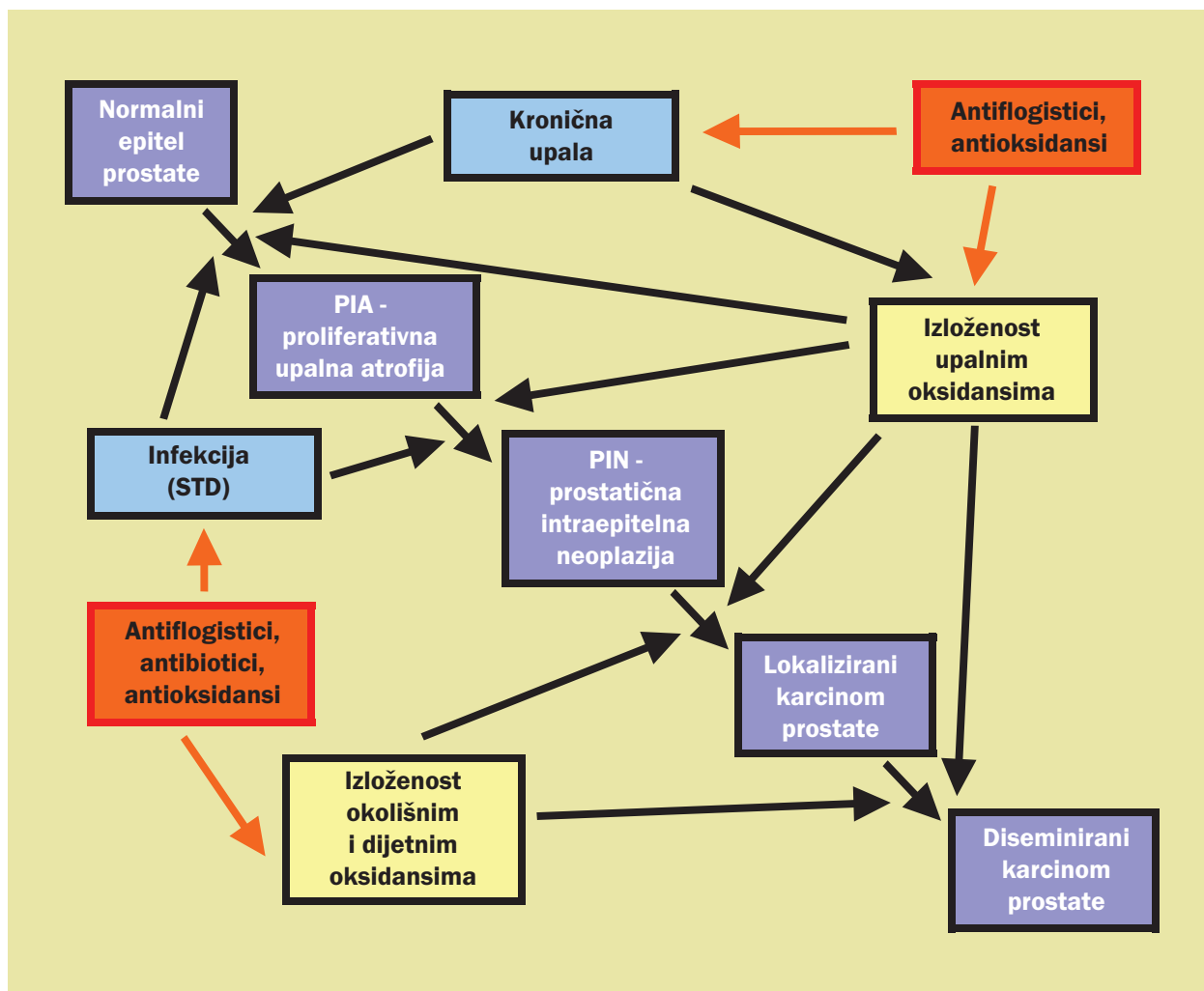
Upalna toksikologija

Smatra se da je četvrtina svih malignih bolesti bar djelomično uzrokovana kroničnim upalnim procesom (13, 14). Početna događanja u karcinogenezi obično pretpostavljaju postojanje patogena ili egzogenog toksina koji onda izazivaju kaskadu imunskog i upalnog odgovora organizma. Sama upala vrlo je kompleksan fenomen i sastoji se od humoralnih (citokini) i celularnih elemenata (leukociti, limfociti i granulociti). Primarni medijatori nespecifičnog obrambenog sistema organizma naspram patogena ili druge nokse jesu slobodni kisikovi i dušikovi radikali. Upravo su slobodni radikali odgovorni za oštećenje stanice i genoma oksidativnim učincima upale. Novija istraživanja sugeriraju da imunski i upalni modulatori mogu imati ulogu u hiperplastičnom rastu i proliferaciji prostatičnih epitelnih stanica moduliranjem djelovanja citokina. Sugerira se da je glavni mehanizam karcinogeneze oksidativno oštećenje genoma stanice prostate izazvano upalnim stanicama i lokalnim imunskim mehanizmima (39, 42, 43). Zapravo je upala u prostati povezana s oksidativnim oštećenjem genoma uzrokovanim oslobađanjem prije navedenih slobodnih radikala (slika 1). Za molekularnu patogenezu karcinoma prostate vezane su i somatske alteracije gena koji su angažirani u obrani protiv upalnog oštećenja stanica te procesu regeneracije i reparacije tkiva (39, 43).



Slika 1. Jednostavni model uloge kronične upale u patogenezi karcinoma prostate

Legenda:
 ROS – reactive oxygen species
 RNS – reactive nitrogen species



Slika 2. Kaskada upalne karcinogeneze i mogući ciljevi u kemoprevenciji karcinoma prostate

Buduće strategije u kemoprevenciji karcinoma prostate

Nesteroidni antireumatici i inhibitori ciklooksigenaze

Odnedavno sve se više pažnje poklanja ulozi nesteroidnih antireumatika, acetilsalicilne kiseline i inhibitora ciklooksigenaze kao mogućim alatima kemoprevencije karcinoma prostate (44, 45). Poznato je da prostaglandini i drugi eikozanoidi koji nastaju djelovanjem ciklooksigenaze sudjeluju u moduliranju sinteze DNK/RNK, aktivnosti stanične membrane, stvaranju upalnog i imunskog odgovora (45). Također sudjeluju u neoplastičnom procesu uključujući proliferaciju tumorskih stanica i metastatsko širenje (46). Smatra se da nesteroidni antireumatici i inhibitori ciklooksigenaze inhibicijom sinteze eikozanoida djeluju protektivno i sprečavaju karcinogenezu i proliferaciju stanica (44).

Antioksidansi

Budući da je karcinom prostate bolest starenja, pretpostavlja se da potencijalno važnu ulogu u etiopatogenezi ove bolesti ima upravo dugotrajni oksidativni stres te se sve više studija u prevenciji usredotočuje na poboljšanje i očuvanje antioksidativnog statusa organizma. Oдавna je poznato da konzumacija voća i povrća smanjuje rizik od malignih bolesti. Recentne studije patogeneze i prevencije karcinoma prostate usmjerene su na istraživanje dijetnih faktora i fitokemikalija (likopen, tokoferol, selen, cink, vitamin C, karoten itd.) koje su angažirane u obrani stanice prostate i genoma od oksidativnog stresa nastalog imunskim i upalnim mehanizmima (tablica 4). No, još uvijek nije jasno kako ovi prehrambeni sastojci sudjeluju u obrani prostate od genskih oštećenja koja su uzrok karcinogeneze. U novije vrijeme predložena strategija kemoprevencije zasniva se na pretpostavkama da ovi dijetni faktori svojim protuupalnim, antioksidativnim i antiproliferativnim protektivnim svojstvima smanjuju rizik od nastanka karcinoma prostate.

Tablica 4. Antioksidansi i karcinom prostate

ANTIOKSIDANS	UČINAK NA RIZIK	DOKAZ
γ-tokoferol	Smanjuje rizik	Epidemiologija, klinička studija
α-tokoferol	Smanjuje rizik	Epidemiologija
Selen	Smanjuje rizik	Epidemiologija, klinička studija
Likopen i drugi karotenoidi iz povrća	Smanjuje rizik	Epidemiologija
Katekini iz zelenog čaja	Možda smanjuje rizik	Životinjski modeli
β-karoten	Ne smanjuje rizik	Klinička studija

IZVOR: *Optimal Strategies for the Multidisciplinary Management of Prostate Cancer (Archived Web Conference) CME Presenters: Peter R. Carroll, MD; William G. Nelson, MD, PhD; Peter T. Scardino, MD; Howard I. Scher, MD; Michael J. Zelefsky, MD*

Zaključak

Kritičkim pregledom važnijih recentnih epidemioloških studija i metaanaliza koje su analizirale povezanost upale i karcinoma prostate vidi se da muškarci koji su preboljeli prostatitis ili spolno prenosive bolesti imaju povišen rizik od karcinoma prostate. Veliki napredak u molekularnoj patologiji i naše bolje razumijevanje upalne toksikologije i njezina učinka na oštećenje, regeneraciju, proliferaciju i karcinogenezu stanica još više podupire hipotezu o direktnoj povezanosti kronične upale i karcinoma prostate. Veliku nadu u budućim planovima prevencije karcinoma prostate pružaju upravo strategije u smislu prevencije i liječenja upalnih bolesti prostate i spolno prenosivih bolesti. Buduće strategije u prevenciji koje proistječu iz ovih saznanja uključuju: 1/ antioksidanse; 2/ konzumiranje hrane bogate antioksidansima; 3/ protuupalne lijekove (antiflogistike); 4/ sprečavanje, otkrivanje i liječenje spolno prenosivih bolesti koje mogu uzrokovati kroničnu upalu prostate.

Literatura

1. JEMAL A, TIWARI RC, MURRAY T. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
2. PARKIN DM, BRAY F, FERLAY J, PISANI P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo: registar za rak, Godišnji bilten za 2004. godinu, Zagreb: Medicinska naklada, 2004.
4. STANFORD JL & DAMBER JE. Epidemiology of prostate cancer. U: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L, ur. *Prostate Cancer. Proceedings of the 2nd International Consultation on Prostate Cancer: Plymbridge Distributors Ltd*, 1999:23-55.
5. COLEMAN MP, ESTÈVE J, DAMIECKI P, ARSLAN A, RENARD H. Trends in cancer incidence and mortality: IARC Sci Publications no. 121, 1993.
6. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. *JAMA*. 1993;270:948-54.
7. NELSON WG, DE MARZO AM, DEWEESE TL. The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention. *Urology* 2001;57(4 Suppl 1):39-45.
8. PALAPATTU GS, SUTCLIFFE S, BASTIAN PJ i sur. U: Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, Nelson WG. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170-81.
9. DE MARZO AM, PLATZ EA, SUTCLIFFE S i sur. U: Xu J, Gronberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256-69.
10. DENNIS LK, LYNCH CF, TORNER JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78-83.
11. TAYLOR ML, MAINOUS AG 3rd, WELLS BJ. Prostate cancer and sexually transmitted diseases: a meta-analysis. *Fam Med* 2005;37(7):506-12.
12. COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;19-26;420(6917):860-7.
13. HUSSAIN SP, HOFSETH LJ, HARRIS CC. Radical causes of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(4):276-85.
14. CERUTTI PA, TRUMP BF. Inflammation and oxidative stress in carcinogenesis. *Cancer Cells* 1991;3(1):1-7.
15. ZHU K, STANFORD JL, DALING JR i sur. Vasectomy and prostate cancer: a case-control study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1996;15;144(8):717-22.
16. HIATT RA, ARMSTRONG MA, KLATSKY AL, SIDNEY S. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5(1):66-72.
17. NAKATA S, IMAI K, YAMANAKA H. Study of risk factors for prostatic cancer. *Hinyokika Kiyo* 1993;39(11):1017-24; discussion 1024-5.
18. HONDA GD, BERNSTEIN L, ROSS RK, GREENLAND S, GERKINS V, HENDERSON BE. Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Br J Cancer* 1988;57(3):326-31.
19. CHECKOWAY H, DIFERDINANDO G, HULKA BS, MICKEY DD. Medical, life-style, and occupational risk factors for prostate cancer. *Prostate* 1987;10(1):79-88.
20. BAKER LH, MEBUST WK, CHIN TD, CHAPMAN AL, HINTHORN D, TOWLE D. The relationship of herpesvirus to carcinoma of the prostate. *J Urol* 1981;125(3):370-4.
21. ROBERTS RO, BERGSTRALH EJ, BASS SE, LIEBER MM, JACOBSEN SJ. Prostatitis as a risk factor for prostate cancer. *Epidemiology* 2004;15(1):93-9.
22. DALTON DL. Elevated serum prostate antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33:465.
23. YAMAMOTO M, HIBI H, MYAKE K. Prostate specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. *Acta Urol Jpn* 1993;39:445-9.
24. KOHNEN PW, DRACH GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121(6):755-60.
25. BLUMENFELD W, TUCCI S, NARAYAN P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10):975-81.
26. HUA VN, SCHAEFFER AJ. Acute and chronic prostatitis. *Med Clin North Am* 2004;88(2):483-94.
27. KUNISHIMA Y, MORI M, KITAMURA H, SATOH H, TSUKAMOTO T. Prevalence of prostatitis-like symptoms in Japanese men: Population-based study in a town in Hokkaido. *Int J Urol* 2006;13(10):1286-9.
28. NICKEL JC, DOWNEY J, YOUNG I. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *Bju Int* 1999;84:976.
29. MEHIK A, HELLSTRÖM P, SARPOLA A, LUKKARINEN O, JÄRVELIN MR. Fears, sexual disturbances and personality features in men with prostatitis: a population-based cross-sectional study in Finland. *BJU Int* 2001;88(1):35-8.
30. RAVICH A, RAVICH RA. Prophylaxis of cancer of the prostate, penis, and cervix by circumcision. *N Y State J Med* 1951;15;51(12):1519-20.
31. DENNIS LK, DAWSON DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology* 2002;13(1):72-9.
32. DILLNER J, KNEKT P, BOM AN J i sur. U: Lehtinen M, Af Geijersstam V, Sapp M, Schiller J, Maatela J, Aromaa A. Sero-epidemiological association between human papillomavirus infection and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1998;75:564-7.
33. MUNOZ N, BOSCH FX, DE SANJOSE S i sur. U: Herrero R, Castellasgue X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
34. HAYES RB, POTTERN LM, STRICKLER H i sur. U: Rabkin C, Pope V, Swanson GV, Greenberg RS, Schoenberg JB, Liff J, Schwartz AG, Hoover RN, Fraumeni JM. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82:718-25.
35. HISADA M, RABKIN CS, STRICKLER HD, WRIGHT WE, CHRISTIANSON RE, VAN DEN BERG BJ. Human papillomavirus antibody and risk of prostate cancer. *J Am Med Assoc* 2000;283:340-1.
36. STRICKLER HD, BURK R, SHAH K. A multifaceted study of human papillomavirus and prostate carcinoma. *Cancer* 1998;82:1118-25.
37. ROSENBLATT KA, WICKLUND KG, STANFORD JL. Sexual factors and risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153(12):1152-8.

38. MADEN C, SHERMAN KJ, BECKMANN AM. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24.
39. DE MARZO AM, DEWEESE TL, PLATZ EA i sur. U: Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, Isaacs WB, Nelson WG. ur. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004;91(3):459-77.
40. NELSON WG, DE MARZO AM, ISAACS WB. Prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349(4):366-81.
41. LEHRER S, DIAMOND EJ, MAMKINE B, DROLLER MJ, STONE NN, STOCK RG. C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer. *BJU Int* 2005;95(7):961-2.
42. NELSON WG, DE MARZO AM, DEWEESE TL, ISAACS WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol* 2004;172(5 Pt 2):S6-11;discussion S11-2.
43. PALAPATTU GS, SUTCLIFFE S, BASTIAN PJ i sur. U: Platz EA, De Marzo AM, Isaacs WB, Nelson WG. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005;26(7):1170-81.
44. NELSON WG. Prostate cancer prevention. *Curr Opin Urol* 2007 May;17(3):157-67.
45. NORRISH AE, JACKSON RT, McRAE CU. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer prevention. In *J Cancer* 1998;77:511-5.
46. EARNEST DL, HIXSON LJ, ALBERTS DS. Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *J cell Biochem* 1992;161 Suppl:156-66.