

## Prostatitis i rana detekcija raka prostate

### *Prostatitis and Early Detection of Prostate Cancer*

**Goran Štimac**

KBC "Sestre milosrdnice"

Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29

**Sažetak** Prostatični specifični antigen (PSA) i njegove frakcije trenutačno su najvažniji tumorski markeri za ranu detekciju karcinoma prostate. Osjetljivost i specifičnost PSA ograničene su jer dosadašnja saznanja sugeriraju da porast ukupnog PSA nije samo karakteristika karcinoma prostate. Upala je vrlo učestali patološki nalaz u bioptičkom materijalu prostate bolesnika bez dokazanog karcinoma. Iako je poznato da akutna upala može pridonijeti manjku specifičnosti PSA u ranoj dijagnostici karcinoma prostate, postoje neslaganja o učinku asimptomatske i kronične upale prostate na vrijednosti PSA i njegovih frakcija. U novijim publikacijama sve je više dokaza da kronična supklinička upala prostate ne uzrokuje samo porast vrijednosti ukupnog PSA, nego i značajan pad vrijednosti slobodnog PSA čime imitira sliku karcinoma prostate. Na osnovi vrijednosti PSA i njegovih frakcija ne može se jasno razlučiti karcinom prostate od upalne bolesti prostate, pogotovo u bolesnika u tzv. "sivoj zoni", odnosno s vrijednostima PSA između 4 i 10 ng/ml. Dugotrajna antibiotska i/ili antiflogistička terapija razumna je opcija u bolesnika s granično povišenim vrijednostima PSA i evidentiranom kroničnom ili supkliničkom upalom prostate. Na taj način može se povećati osjetljivost i specifičnost PSA i smanjiti udio bolesnika s perzistencijom indikacije za biopsiju prostate.

**Ključne riječi:** karcinom prostate, prostatitis, upala, prostatični specifični antigen, dijagnoza

**Summary** Prostate-specific antigen (PSA) is the most useful marker for the early detection and follow up of patients with prostate cancer. However, PSA is not a cancer-specific marker and elevated PSA levels due to benign conditions most directly underscore the difficulty in making a decision about the need for prostate biopsy. Today, an important question remains as to the nature of the relationship between PSA and chronic prostatic inflammation. Inflammation is a frequent pathological finding in prostate biopsies, performed on men without prostatic malignancy. Although it is known that acute inflammation can contribute to the lack of PSA specificity, there is still a disagreement about the effect of chronic and asymptomatic inflammation on total and free PSA values. Recent studies suggest that subclinical inflammation seems to have significant influence on free PSA in patients with total PSA levels up to 10 ng/ml. It is not characterized by elevated total PSA concentrations alone but also by a decreased percentage of free PSA, a tendency similar to that in prostate cancer. Despite a significant effect of subclinical inflammation on PSA levels we cannot deduce whether the free PSA test is a reliable discriminator between prostate cancer and prostatitis. However, when prostatic inflammation is identified, long term antibiotic or anti-inflammatory therapy seems to be a reasonable option. In this way a considerable number of patients would avoid unnecessary prostate biopsies.

**Key words:** prostate cancer, prostatitis, inflammation, prostate specific antigen, diagnosis

Karcinom prostate prepoznat je kao jedan od vodećih zdravstvenih problema muškaraca druge i treće životne dobi. Incidencija mu se povećava sa svakim desetljećem te je on najčešća maligna bolest muške populacije i drugi uzročnik smrti, odmah iza karcinoma pluća (1, 2). Široka primjena prostatičnog specifičnog antigena (PSA) i bolja informiranost populacije dovele su do porasta broja bolesnika u kojih je dijagnosticiran lokalizirani karcinom.

Karcinom prostate dijagnosticira se biopsijom koju indiciraju patološki nalaz digitorektalnog pregleda (DRP) i/ili abnormalne vrijednosti PSA. Mnoge rasprave koje se vode oko graničnih vrijednosti PSA i/ili njegovih frakcija koje indiciraju biopsiju prostate odražavaju nedostatak spozna-

je o točnoj relaciji PSA i najčešćih bolesti prostate (prostatitis, benigna hiperplazija prostate (BHP), karcinom). PSA i njegove frakcije trenutačno su najvažniji tumorski markeri za ranu detekciju karcinoma prostate, no osjetljivost i specifičnost PSA ograničene su jer dosadašnja saznanja sugeriraju da porast ukupnog PSA (TPSA) i pad slobodnog PSA (FPSA) nije karakterističan samo za karcinom prostate.

Odavna je poznato da prostatitis, BHP i karcinom mogu istodobno koegzistirati u prostati. Uz starenje i BHP, poznato je da akutni prostatitis povisuje vrijednosti PSA i na taj način smanjuje njegovu osjetljivost i specifičnost u ranoj detekciji karcinoma prostate (3, 4). Iako je poznato da akutni prostatitis može pridonijeti manjku specifičnosti

PSA, u recentnoj literaturi još postoje neslaganja o učinku kroničnog prostatitisa i asimptomatske upale na vrijednosti PSA i njegovih frakcija. Nedostaju i jasne smjernice za primjenu ovih saznanja u kliničkoj praksi. U članku su kritički prikazane recentne studije koje analiziraju ulogu kroničnog i supkliničkog prostatitisa u ranoj dijagnostici raka prostate (tablica 1).

## Osjetljivost i specifičnost PSA

Otkriće PSA dovelo je do prave revolucije u ranoj dijagnostici i praćenju bolesnika s karcinomom prostate. Zahvaljujući sve širjoj uporabi PSA, danas više od 70% karcinoma dijagnosticiramo kao kurabilnu, lokaliziranu bolest i većina ih je otkrivena samo na temelju povišene vrijednosti PSA (2). Unatoč prednostima, PSA nije savršen tumorski marker. Specifičnost PSA u kliničkoj praksi ograničena je činjenicom da mu se vrijednosti mijenjaju u relaciji s dobi bolesnika (5), benignom prostatičnom hiperplazijom (6), dijagnostičkim i terapijskim postupcima (7), upalom; nakon eja-

kulacije, urinarne retencije itd. (tablica 2) (8).

Kada je DRP normalan, vrijednosti PSA su između 4 i 10 ng/ml, biopsija prostate detektira karcinom u manje od 30% slučajeva (9). Glavni razlog tomu je činjenica što PSA ne proizvode samo tumorske stanice nego i normalno tkivo prostate. Zbog nedovoljne specifičnosti PSA za karcinom značajan broj bolesnika podvrgnut je nepotrebnim biopsijama, što rezultira niskom stopom pozitivnih nalaza (9).

Iako kronični i akutni prostatitis uzrokuju porast TPSA, učinak na vrijednost FPSA još nije jasno definiran. Sve je više indicija da se na osnovi vrijednosti TPSA, FPSA ne može jasno razlučiti karcinom od upalne bolesti prostate, pogotovo u bolesnika u tzv. "sivoj zoni" (s vrijednostima TPSA između 4 i 10 ng/ml), koji se nerijetko podvrgavaju nepotrebnim ponovljenim biopsijama prostate. Imajući ovo na umu, razjašnjavanje učinka prostatitisa na neželjeni porast TPSA i promjene vrijednosti FPSA unatoč odsutnosti karcinoma ima sve veću važnost u kliničkoj evaluaciji bolesnika s perzistencijom indikacije za biopsiju prostate.

Tablica 1. Studije učinka upale prostate na ukupni ili slobodni PSA

AUTORI	KARAKTER UPALE	OŠTEĆENJE EPITELA	PORAST TPSA	PAD FPSA
<b>Ornstein i sur. (J Urol, 1998)</b>	akutna kronična	nije analizirano	+ -	- -
<b>Morote i sur. (Eur Urol, 2000)</b>	akutna kronična	nije analizirano	- -	- -
<b>Jung i sur. (J Urol, 1998)</b>	asimptomatski kronični prostatitis	nije analizirano	-	+
<b>Meyer i sur. (Int J Cancer, 1997)</b>	asimptomatski kronični prostatitis	nije analizirano	+	+
<b>Brawer i sur. (Am J Clin Pathol 1989)</b>	akutna kronična	++ -	++ -	nije analizirano
<b>Nadler i sur. (J Urol, 1995)</b>	akutna kronična	++ +	++ +	nije analizirano
<b>Hashui i sur. (Prostate, 1994)</b>	akutna kronična aktivna kronična inaktivna	++ + +	++ ++ -	nije analizirano
<b>Irani i sur. (J Urol, 1997)</b>	nedefiniran tip upale, definirani stupnjevi agresivnosti	++	++	nije analizirano
<b>Schatteman i sur. (Eur Urol, 2000)</b>	nedefiniran tip upale, definirani stupnjevi agresivnosti	++	++	nije analizirano
<b>Yaman i sur. (Urol Int, 2003)</b>	nedefiniran tip upale, definirani stupnjevi agresivnosti	++	++	nije analizirano
<b>Okada i sur. (Urology, 2000)</b>	akutna kronična aktivna kronična inaktivna	++ + +	++ - -	nije analizirano
<b>Kwak i sur. (Urology, 2003)</b>	nedefiniran tip upale, definirani stupnjevi agresivnosti	+	-	nije analizirano
<b>Stancik i sur. (Eur Urol, 2004)</b>	asimptomatski kronični prostatitis	+	+	+
<b>Minardi i sur. (Urol Int, 2001)</b>	asimptomatski kronični prostatitis	nije analizirano	+	+
<b>Štimac i sur. (Scott Med J, 2009)</b>	definirani stupnjevi agresivnosti	++	+	+

Tablica 2. Potencijalni uzroci promjena serumskih vrijednosti PSA

	Povisuje PSA	Snižava PSA
BHP	X	
Karcinom prostate	X	
Prostatitis	X	
Fizičke manipulacije prostate*	X	
Retencija urina	X	
Ejakulacija	X	
Zdjelična trauma	X	
Biopsija prostate	X	
Volumen prostate	X	
Crna rasa	X	
Razrješenje retencije urina		X
Finasterid		X
Dutasterid		X

Legenda: \*DRP, TRUS, uretralna kateterizacija mjebura uzrokuju porast slobodnog PSA (ukupne vrijednosti serumskog PSA ostaju u pravilu nepromijenjene); vrijednosti slobodnog PSA vraćaju se u normalu za nekoliko dana

## Kolika je incidencija supkliničkog/histološkog prostatitisa?

Histološki (supklinički) prostatitis vrlo je čest nalaz u patohistološkim izvješćima biopsija prostate u muškaraca bez kliničkih znakova akutnog prostatitisa i bez dokazanog karcinoma (klinički simptomi i DRP nalaz akutnog prostatitisa kontraindikacija su za biopsiju prostate).

Kohnen i sur. (10) navode da 98,1% tkivnih uzoraka nakon operacije zbog BHP ima histološku sliku prostatitisa. Blumenfeld pak navodi histološku sliku prostatitisa u 95% bolesnika nakon transuretralne resekcije prostate (TURP) te u 100% bolesnika nakon otvorene prostatektomije (11). Schattemann i sur. (12) i Štimac i sur. (13) navode da je kronična upala prostate toliko česta da je u određenom opsegu nalazimo u gotovo svakom cilindru prostatičnog tkiva uzetog biopsijom. MacLennan i sur. (14) nalaze upalni infiltrat u više od 82% biopata ispitanika u kojih je zbog rane detekcije karcinoma učinjena biopsija prostate, a DeLongchamps i sur. (15) navode prevalenciju upale 67,6% u prostatama pregledanih autopsija.

Supklinički prostatitis najčešći je oblik i na njega otpada više od 90% bolesnika sa sindromima prostatitisa, dok samo oko 9% bolesnika ima simptomatsku bolest (16, 17). Osnovno je pitanje koje se nameće: mogu li, u kojoj mjeri i na koji način kronična i supklinička upala prostate uzrokovati promjene u vrijednostima PSA i njegovih frakcija?

## Upala prostate i TPSA

Većina autora slaže se da akutna upala prostate karakterizirana obilnim polimorfonuklearnim infiltratom može uzrokovati porast TPSA, no još nije jasno uzrokuje li takve promjene TPSA subakutna ili kronična supklinička upala (tablica 1). Brawer i sur. (18) proveli su studiju na 81 bolesniku koji su bili prostatektomirani zbog opstruktivnih smetnja mokrenja te su evidentirali povišene vrijednosti TPSA u 69% bolesnika s histološkim nalazom akutne upale i samo u 4% bolesnika s kroničnim upalnim infiltratom. Ostali autori navode da i akutni i kronični upalni infiltrat mogu uzrokovati porast TPSA (19, 20). Ovo se navodi zato što gotovo svaki preparat prostate uz mononuklearni infiltrat sadržava u određenom opsegu i polimorfonukleare, tako da distinkcija između kroničnog i akutnog upalnog infiltrata nije sasvim metodološki ispravna. Vjerojatno su ova oblika upale međusobno dinamički povezana. Pansadoro i sur. (19) registrirali su povišene vrijednosti TPSA (> 4 ng/ml) u 71% bolesnika s akutnim prostatitisom, 15% s kroničnim prostatitisom te u 6% bolesnika s nebakterijskim prostatitisom, a bez detektabilnog karcinoma prostate. Hsueh i sur. (21) u svojoj su studiji komparirali vrijednosti TPSA s histološkim nalazom prostatitisa u patološkim uzorcima nakon TURP-a zbog opstruktivnih smetnja uzrokovanih BHP-om. Histološke nalaze prostatitisa podijelili su u tri grupe: akutni prostatitis, kronični aktivni prostatitis te kronični inaktivni prostatitis. Evidentirali su pozitivnu korelaciju između vrijednosti TPSA i histološki akutne upale (neutrofilna infiltracija u acinarnim i duktalnim žlijezdama) i histološki kronične aktivne upale (kronična upalna infiltracija mononuklearima s neutrofilima). Signifikantnu povezanost porasta vrijednosti TPSA i histološke upale u biopćkome materijalu nakon biopsije prostate bez nalaza karcinoma potvrdili su Nadler i sur. (20). Akutnu upalu registrirali su u 63% muškaraca s povišenim vrijednostima TPSA te u 27% muškaraca s normalnim nalazima TPSA. Kronična upala registrirana je u 99 i 77% slučajeva. Također navode da akutnija upala uzrokuje veći porast TPSA od kronične upale.

Za razliku od prije navedenih studija, Kwak i sur. (22) navode da supklinička upala u biopćkome materijalu prostate bez karcinoma ne uzrokuje porast TPSA iznad 4,0 ng/ml. Dokazali su da opseg i agresivnost upale rastu s volumenom prostate. Bolesnici s TPSA većim od 2,5 ng/ml imali su veći opseg i stupanj agresivnosti upale prostate od onih u kojih je TPSA manji od 2,5 ng/ml. U multivarijantnoj analizi upala nije imala učinak na iznose TPSA veće od 4,0 ng/ml. Jedina varijabla koja je imala učinak na porast TPSA iznad 4,0 ng/ml bila je volumen prostate. Nickel je analizirao histološke uzorke nakon transuretralne resekcije benigne hiperplazije prostate u 80 bolesnika te nije evidentirao korelaciju između TPSA i opsega ili uzroka upale u analiziranom tkivu (23).

## Upala prostate i FPSA

Vrlo je malo studija koje su istraživale učinak asimptomatske upale prostate na FPSA (tablica 1). Jung i sur. (24) u

svojoj su studiji dokazali da upala u bioptičkome materijalu prostate nije povezana samo s porastom TPSA nego i sa statistički značajnim padom postotka FPSA (F/TPSA), što je tendencija i kod karcinoma prostate. Prosječni postotak FPSA u grupi bolesnika s BPH iznosio je 20,4%, u onih s karcinomom 8,5%, a kod onih s kroničnim prostatitisom 10,6%. Meyer također navodi da je vrijednost F/TPSA smanjena u bolesnika s kroničnom upalom prostate i karcinomom, za razliku od bolesnika s BHP-om (25). *Minardi* je u svojoj studiji dokazao da upala prostate povezana s BHP-om može dovesti do lažno povišenih vrijednosti TPSA i sniženih vrijednosti F/TPSA budući da 60% bolesnika ima vrijednost F/TPSA manju od 16% (26).

U retrospektivnoj studiji *Stancika* i sur. (27) provedenoj na 1.090 bolesnika u kojih je učinjena biopsija prostate analizirani su FPSA i F/TPSA kako bi se razlikovao karcinom prostate od kroničnog prostatitisa i BHP-a. Zaključeno je da asimptomatski prostatitis ima iste učinke na vrijednosti TPSA i FPSA kao i karcinom prostate. U njihovoj studiji FPSA nije mogao razlikovati bolesnike s karcinomom od onih s prostatitisom, no dokazali su da postoji statistički značajna razlika u iznosima F/TPSA. Dakle, bolesnici s karcinomom prostate i prostatitisom imali su niži iznos F/TPSA od onih s BHP-om bez upale.

*Morote* pak navodi da je masa prostate glavni čimbenik u porastu PSA (28). On je proveo analizu na 284 bolesnika u kojih biopsijom prostate nije dokazan karcinom. Ispitanike je s obzirom na nalaz upale u cilindrima bioptičkog materijala prostate podijelio u tri grupe: BHP, kronični prostatitis i akutni prostatitis. Iako razlika nije statistički značajna, zanimljivo je da grupa s akutnim infiltratom ima veći F/TPSA od grupe s kroničnim prostatitisom i BHP-om, što je kontradiktorno nalazima prije navedenih autora. Također navodi da kronična upala ima bitnu prevalenciju u bioptičkome materijalu prostate bez karcinoma, no bez značajnijeg učinka na PSA i njegove frakcije.

*Ornstein* i sur. (29) u svojoj studiji navode da promjena F/TPSA nije uzrokovana prisutnošću upale u bioptičkome materijalu bolesnika bez klinički detektabilnog karcinoma te s vrijednostima TPSA između 2,6 i 9,9 ng/ml. Kao jedini bitni prediktori vrijednosti F/TPSA u ovoj studiji navedeni su dob i volumen prostate. Njihovi nalazi također sugeriraju da se više FPSA oslobađa iz adenoma, odnosno prijelazne zone prostate, što korelira s porastom FPSA vezanog

uz dob bolesnika ili volumen benignog prostatičnog tkiva, odnosno adenoma. Naime s porastom dobi raste i udio adenoma, odnosno prijelazne zone u ukupnom volumenu prostate. Na isti način objašnjava se i niži F/TPSA u karcinoma prostate (30). Isto navode *Parkin* i *Oesterling* (2, 5).

## Agresivnost upale i PSA

Korak dalje u histološkoj gradaciji upale i djelomični odgovor na ove kontradikcije dao je *Irani* sa suradnicima koji navodi da utjecaj na vrijednosti PSA ne ovisi samo o tipu upalnih stanica ili opsegu upale nego i o agresivnosti upalnog infiltrata, odnosno stupnju oštećenja glandularnog epitela (31, 32). Kao najvažniji morfološki parametar koji utječe na promjene vrijednosti PSA navodi agresivnost upale. Agresivnost je definirao kao stupanj oštećenja žljezdanog epitela (32). On navodi da sama prisutnost upale ne utječe na vrijednosti PSA ako nije došlo do oštećenja žljezdanog epitela, smatrajući da se u tom slučaju oslobađa PSA iz acinusa i duktalnog lumena u cirkulaciju povisujući njegovu koncentraciju. Slične rezultate objavili su *Yaman* i sur. (33) u svojoj studiji u kojoj su analizirali karakter, opseg i agresivnost (stupanj oštećenja žljezdanog epitela) upale u histološkim uzorcima nakon biopsije prostate s vrijednostima serumskog PSA. Kao glavni kontributor porastu PSA u bolesnika bez detektabilnog karcinoma navode stupanj agresivnosti upale, a ne opseg ili tip upale (kronična ili akutna).

## Antibiotska terapija prostatitisa i PSA

Akutni prostatitis uzrokuje porast PSA koji se obično normalizira uz antibiotsku terapiju nakon 1 do 3 mjeseca. Bolesnici s kroničnim prostatitisom također reagiraju padom vrijednosti PSA na antibiotsku terapiju. U nekoliko studija dokazano je da se u 30% do 50% bolesnika koji su u tzv. "sivoj zoni", odnosno imaju vrijednosti PSA između 4,0 i 10,0 ng/ml, PSA normalizira nakon antibiotske i/ili antiflogističke terapije provedene tijekom 4 tjedna (tablica 3) (34-37). *Bozeman* je objavio da je u 36,4% bolesnika s povišenim PSA vrijednost pala ispod 4,0 ng/ml nakon pro-

Tablica 3. Terapija prostatitisa i PSA

AUTOR	TERAPIJA (min. 4 tjedna)	TPSA	FPSA	NORMALIZACIJA VRIJEDNOSTI PSA
<b>Bozeman i sur.</b> (J Urol, 2002)	kinoloni, SMX/TMP, NSAR	pad	nije analizirano	36%
<b>Lorente i sur.</b> (Int J Biol Markers, 2003)	kinoloni, SMX/TMP, tetraciklin	pad	porast	20%
<b>Zackrisson i sur.</b> (Urology, 2003)	kinoloni, SMX/TMP	pad	porast	30%
<b>Potts i sur.</b> (J Urol, 2000)	kinoloni, SMX/TMP	pad	nije analizirano	20%

vedene antibiotske terapije te je u polovine ovih bolesnika PSA ostao nepromijenjen tijekom 12 mjeseci praćenja (34). Lorente i sur. (38) dokazali su da antibiotska terapija uz normalizaciju vrijednosti TPSA dovodi i do porasta FPSA. Zackrisson i sur. (39) pratili su u svojoj studiji vrijednosti TPSA i FPSA tijekom 12 mjeseci nakon preboljelog akutnog uroinfekta. Većina bolesnika pokazivala je porast TPSA i FPSA tijekom akutne faze infekta, no ubrzo nakon prestanka simptoma vrijednosti FPSA brzo su se normalizirale, dok su vrijednosti TPSA ostale povišene i dulje od 6 mjeseci. Prolongirana sekrecija TPSA objašnjava se etabliranjem kroničnog upalnog infiltrata u prostati nakon preboljelog akutnog infekta.

Dakle, antibiotska i antiinflamatorna terapija kroničnog i asimptomatskog prostatitisa povećava specifičnost PSA. Na ovaj način značajan udio bolesnika izbjegao bi nepotrebne biopsije prostate. No s druge strane postavlja se pitanje ne dijagnosticiramo li na ovaj način određeni broj karcinoma prostate koji su skriveni iza prostatitisa. Drugi problem vezan uz terapiju asimptomatskog upalnog prostatitisa proizlazi iz činjenice da se asimptomatski prostatitis dijagnosticira u patohistološkim izvješćima bioptičkog materijala prostate. "Screening" asimptomatskog prostatitisa ne može se provesti pa je tako nemoguće izdvojiti ciljnu populaciju s povišenim vrijednostima PSA u koje je moguće provesti terapiju prije odluke o biopsiji prostate. Naravno postavlja se pitanje ima li argumenata provoditi dugotrajnu antibiotsku terapiju u muškaraca s asimptomatskom upalom u bioptičkome materijalu koja je gotovo ubikvitaran nalaz i kada se u većini slučajeva dostupnim bakteriološkim pretragama ne izolira specifični uropatogen. U tablici 4. iznesene su preporuke za terapiju prostatitisa u bolesnika s povišenim vrijednostima PSA (40).

Tablica 4. Preporuke za antibiotsku ili antiflogističku terapiju prostatitisa u bolesnika s povišenim vrijednostima PSA

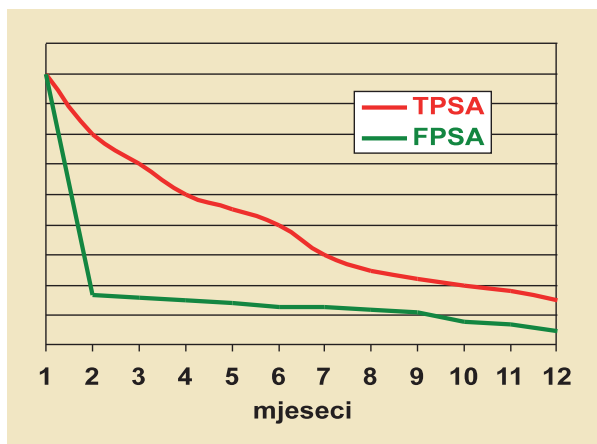
<b>TERAPIJA JE INDICIRANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>akutni bakterijski prostatitis</li> <li>kronični bakterijski prostatitis</li> </ul>
<b>TERAPIJA MOŽE BITI INDICIRANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>negativna prva biopsija prostate udružena s histološkom (opsežnom) upalom</li> <li>negativna prva biopsija prostate udružena s asimptomatskim upalnim prostatitisom (L u eksprimatu prostate)</li> <li>negativna prva biopsija prostate s anamnezom bakterijskog prostatitisa</li> </ul>
<b>TERAPIJA NIJE INDICIRANA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>sindrom kronične zdjelične boli (prostatodinija) u bolesnika u kojih nije učinjena biopsija</li> <li>asimptomatski upalni prostatitis (L u eksprimatu prostate) u bolesnika u kojih nije učinjena biopsija</li> </ul>

## Patofiziologija učinka prostatitisa na promjene vrijednosti PSA

Patofiziološki mehanizam kojim upala utječe na porast vrijednosti PSA još nije potpuno razjašnjen. PSA stvaraju epitelne stanice koje okružuju acinuse i prostatične duktuse. Oštećenja bazalnog sloja stanica i bazalne membrane karakteristična su za karcinom prostate. Gubitak normalne arhitekture epitela omogućuje direktni prelazak molekule PSA u perifernu cirkulaciju (31, 32). Dokazano je da karcinom prostate ne proizvodi više FPSA od normalne stanice, no povećana je proizvodnja TPSA koji izbjegava proteolizu i dospijeva u cirkulaciju. Hashui i sur. sugeriraju da je abnormalna elevacija serumskog PSA kod supkliničke upale prostate uzrokovana "curenjem" PSA iz epitelnih stanica u stromu i krvnu cirkulaciju nakon stanične smrti (21). Moon i sur. (41) također navode da infekcija i upala uzrokuju porast koncentracije serumskog PSA oštećenjem normalnih anatomskih i fizioloških barijera između prostatičnoga žljezdanog tkiva i krvi. Isto navode Irani i suradnici (31, 32). Ellis i Brawer iznijeli su hipotezu da je porast PSA kod prostatične intraepitelne neoplazije i prostatitisa uzrokovan oštećenjem jedne ili više histoloških barijera u prostatičnom tkivu: prostatične epitelne stanice, bazalne membrane ispod epitela, intersticijske strome, kapilarne bazalne membrane ili kapilarne endotelne stanice (42). Navode da je prostatična intraepitelna neoplazija karakterizirana djelomičnim gubitkom bazalnog sloja stanica. Isto navode za prostatitis, stanje koje je gotovo uvijek karakterizirano povećanom vaskularnom permeabilnošću i u nekim slučajevima oštećenjem epitela. Analizom citirane literature u tablici 1. jasna je relacija između stupnja oštećenja epitela i porasta PSA.

PSA egzistira u više različitih molekularnih oblika. Većinom je vezan za  $\alpha$  1-antikimotripsin i takav oblik čini 70% do 90% TPSA u serumu. Malene količine PSA vezane su za  $\alpha$  1-antitripsin i  $\alpha$  2-makroglobulin (5, 6, 9). Otprilike 10% do 30% TPSA koji nije vezan za proteine jest FPSA. Dakle promjene u omjeru F/TPSA zapravo su rezultat promjena u količini FPSA ili PSA  $\alpha$  1-antikimotripsina (5, 6, 9). Christensson i sur. (43) navode da promjene u iznosima FPSA nisu povezane sa serumskim koncentracijama  $\alpha$  1-antikimotripsina koji se većinom proizvodi u jetri. Bjork i suradnici dokazali su da se  $\alpha$  1-antikimotripsin proizvodi u stanicama karcinoma prostate, ali ne i u stanicama benignoga prostatičnog tkiva (44). Dakle, manje FPSA nalazi se u tumoru nego u stanicama benignog tkiva, što napokon dovodi do tipičnih promjena u serumu. Bjork, Christensson i Ellis ove promjene pokušavaju objasniti činjenicom da upala, kao i karcinom prostate, uzrokuju veću intracelularnu proizvodnju  $\alpha$  1-antikimotripsina koji veže FPSA, tako da u cirkulaciji pada vrijednost FPSA i F/TPSA (42-44).

Tijekom akutne faze upale dolazi do porasta TPSA i FPSA, no nakon prestanka akutnog infekta dolazi do brzog pada FPSA, dok TPSA može ostati povišen i više mjeseci (slika 1) (39). Poluvrijeme raspada molekule FPSA u cirkulaciji kraće je od poluvremena raspada TPSA. Ovakva dinamika procesa pokazuje da se s vremenom događa postupni



Slika 1. Dinamika promjena vrijednosti TPSA i FPSA nakon preboljelog akutnog prostatitisa

pad omjera F/TPSA, što može imitirati sliku karcinoma prostate. Prolongiranu sekreciju TPSA uz relativno niže vrijednosti F/TPSA Zackrisson objašnjava i etabliranjem kroničnog upalnog infiltrata u perifernoj zoni prostate nakon preboljelog akutnog infekta (39).

Ni etiologija histološke upale u prostati nije do kraja razjašnjena. Ona bi mogla biti rezultat prethodne akutne ili kronične bakterijske upale prostate bez kliničke simptomatologije. Kohnen i Drach objavili su da 98,1% bolesnika u histološkome materijalu nakon transuretralne resekcije prostate ima određen stupanj upalne infiltracije (10). Uzima li se u obzir tako visoka prevalencija histološke upale, drugi faktori osim infekcije mogli bi uzrokovati takvo sta-

nje. Kao mogući uzroci navode se genski faktori, autoimunosni procesi, hormonalni disbalans, starenje, intraprostatični duktalni refluks urina itd.

## Zaključak

PSA i njegove frakcije trenutačno su najvažniji serumski tumorski markeri za ranu detekciju karcinoma prostate. Specifičnost PSA u kliničkoj praksi ograničena je i zbog toga se velik broj bolesnika podvrgava nepotrebnim ponavljanim biopsijama prostate, što rezultira niskom stopom pozitivnih nalaza. Poznato je da akutni prostatitis može pridonijeti manjku specifičnosti PSA u ranoj dijagnostici karcinoma prostate. Supklinički, kronični prostatitis vrlo je učestao patohistološki nalaz u materijalu uzetom prilikom kirurških zahvata i biopsije prostate, premda nema znakova kliničkog prostatitisa. Činjenica da supklinička upala u prostati ne samo da povećava TPSA nego vjerojatno utječe u određenoj mjeri i na FPSA kao i karcinom prostate, mora se uzeti u obzir u ranoj dijagnostici i pri praćenju bolesnika s povećanim rizikom. Na osnovi vrijednosti PSA i njegovih frakcija ne može se jasno razlučiti karcinom od upalne bolesti prostate. Ovo pogotovo treba uzeti u obzir prilikom odlučivanja za ponavljaju biopsiju kod bolesnika koji se nalaze u takozvanoj "sivoj zoni", odnosno s vrijednostima serumskog TPSA nižima od 10 ng/ml te negativnim digitorektalnim nalazom i upalnim infiltratom u nalazu biopsije bez karcinoma. Antibiotiska i antiflogistička terapija kroničnog i supkliničkog prostatitisa može povećati osjetljivost i specifičnost PSA i na taj način smanjiti udio bolesnika s perzistencijom biokemijskih kriterija za biopsiju 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. DALTON DL. Elevated serum prostate antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology*. 1989;33:465.
4. YAMAMOTO M, HIBI H, MYAKE K. Prostate specific antigen levels in acute and chronic bacterial prostatitis. *Acta Urol Jpn* 1993;39:445-9.
5. OESTERLING JE, JACOBSEN SJ, CHUTE CG i sur. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men. Establishment of age specific reference ranges. *JAMA* 1993;270:860-4.
6. CATALONA WJ, RICHIE JP, De KERNION JB i sur. Comparison of prostate specific antigen concentrations versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristics curves. *J Urol* 1994;152:2031-5.
7. YUAN JJJ, COPLEN DE, PETROS JA i sur. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1992;147:810.
8. BRAWER MK, SHIFMEN RB, AHMANN FR: The effect of digital rectal examination on serum levels of prostate specific antigen. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1110-2.
9. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL. Measurement of prostate specific antigen in serum as screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61.
10. KOHNEN PW, DRACH GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979 Jun;121(6):755-60.
11. BLUMENFELD W, TUCCI S, NARAYAN P. Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16(10):975-81.
12. SCHATTEMANN PHF, HOEKX L, WYNDAELE JJ, JEURIS W, Van MARCK E. Inflammation in prostate biopsy specimens of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis. *Eur Urol* 2000;37:404-12.
13. ŠTIMAC G, RELJIĆ A, SPAJIĆ B i sur. Aggressiveness of inflammation in histological prostatitis – correlation with total and free prostate specific antigen levels in men with biochemical criteria for prostate biopsy. *Scott Med J* 2009;Aug;54(3):8-12.
14. MacLENNAN GT, EISENBERG R, FLESHMAN RL i sur. The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year follow up study. *J Urol* 2006;176:1012-6.
15. DELONGCHAMPS NB, De la ROZA G, CHANDAN V i sur. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates - is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer? *J Urol* 2008;179:1736-40.
16. HUA VN, SCHAEFFER AJ. Acute and chronic prostatitis. *Med Clin North Am* 2004;88:483-94.
17. SKERK V, ANDRASEVIC AT, ANDRASEVIC S i sur. Intersectoral Coordination Mechanism for the Control of Antimicrobial Resistance (ISKRA). [ISKRA guidelines on antimicrobial treatment and prophylaxis of urinary tract infections - Croatian national guidelines]. *Liječ Vjesn* 2009;May-Jun;131(5-6):105-18.
18. BRAWER MK, RENNELS MA, NAGLE RB, SCHIFMAN R, GAINES JA. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989;92(6):760-4.
19. PANSADORO V, EMILIOZZI P, DEFIDIO L i sur. Prostate specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol* 1996;30:24-7.
20. NADLER RB, HUMPHREY PA, SMITH DS, CATALONA WJ, RATLIFF TL. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;154:407-13.
21. HASHUI Y, MARUTSUKA K, ASADA Y, IDE H, NISHI S, OSA-DA Y. Relationship between serum prostate specific antigen and histological prostatitis in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1994;25:91-9.
22. KWAK C, KU JH, KIM T i sur. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 2003;62:854-9.
23. NICKEL JC, DOWNEY J, YOUNG I. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *Bju Int* 1999;84:976.
24. JUNG K ET, MEYER A, LEIN M, RUDOLPH B, SCHNORR D, LOENING S. Ratio of free to total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patients with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate. *J Urol*. 1998;159:1595-8.
25. MEYER A, JUNG K, LEIN M, RUDOLPH B, SCHNORR D, LOENING SA. Factors influencing the ratio of free to total prostate-specific antigen in serum. *Int J Cancer* 1997;74(6):630-6.
26. MINARDI D, GALOSI AB, RECCHIONI A. Diagnostic accuracy of percent free PSA in prostatic pathology and its usefulness in monitoring prostate cancer patients. *Urol Int* 2001;67:272.
27. STANCIK I, LUFTENEGGER W, KLIMPFINGER M, MULLER MM, HOELTL W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004;46(6):760-4.
28. MOROTE J, LOPEZ M, ENCABO G, TORES IM. Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on total and percent free serum prostate specific antigen. *Eur Urol* 2000;37:537-40.
29. ORNSTEIN DK, SMITH DS, HUMPHREY P, CATALONA W. The effect of prostate volume, age, total prostate specific antigen level and acute inflammation on the percentage of free serum specific antigen in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1234-7.
30. PARTIN AW, CATALONA WJ, SOUTHWICK PC, SUBONG EN, GASIOR GH, CHAN DW. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996;48(6A Suppl):55-61.
31. IRANI J, LEVILLAIN L, GUJON JM, BON D, DORE B, AUBERT J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: Correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-3.
32. IRANI J, LEVILLAIN L, GUJON JM, GREMMO E, DORE B, AUBERT J. Inflammation aggressivity in benign prostatic hyperplasia: Correlation with prostate specific antigen density. *J Urol* 1996;155:460.
33. YAMAN O, GOGUS C, TULUNAY O, TOKATLI Z, OZDEN E. Increased prostate-specific antigen in subclinical prostatitis: the role of aggressiveness and extension of inflammation. *Urol Int*. 2003;71(2):160-4.
34. BOZEMAN CB, CARVER BS, EASTHAM JA i sur. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723.

35. TERRONE C, POGGIO M, BOLLITO E, CRACCO CM, SCARPA RM. Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA. *Recenti Prog Med* 2005;96(7-8):365-9.
36. KARAZANASHVILI G, MANAGADZE L. Prostate-specific antigen (PSA) value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination. *Eur Urol* 2001;39(5):538-43.
37. POTTS JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;164(5):1550-3.
38. LORENTE GARIN JA, ARANGO TORO O, BIELSA GALI O, CORTADELLAS ANGEL R, GELABERT-MAS A. Effect of antibiotic treatment on PSA and percentage of free PSA in patients with biochemical criteria of prostatic biopsy. *Actas Urol Esp* 2001;25(9):637-44.
39. ZACKRISSON B, ULLERYD P, AUS G, LILJA H, SANDBERG T, HUGOSSON J. Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow-up of men with febrile urinary tract infection. *Urology* 2003;62(2):278-81.
40. KAWAKAMI J, SIEMENS DR, NICKEL JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004 Dec;64(6):1075-80.
41. MOON TD, CLEJAN S, NEAL DE Jr. Prostate specific antigen and prostatitis. II. PSA production and release kinetics in vitro. *Prostate* 1992;20(2):113-6.
42. ELLIS WJ, BRAWER MK. PSA in benign prostatic hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):621-5.
43. CHRISTENSSON A, BJORK T, NILSSON O. Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol* 1993;150:100-5.
44. BJORK T, HULKKO S, BJARTELL A, Di SANT AGNESE A, ABRAHAMSSON PA, LILJA H. Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA-producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1994;43:427.

**Adresa za dopisivanje:***Dr. sc. Goran Štimac, dr. med.**KBC "Sestre milosrdnice"**Klinika za urologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu**10000 Zagreb, Vinogradska cesta 29**e-mail: goran.stimac2@zg.t-com.hr***Primljeno/Received:***11. 2. 2012.**February 11, 2012***Prihvaćeno/Accepted:***15. 2. 2012.**February 15, 2012*