

# Prostat kanseri ve kronik prostatit ilişkisi

Osman Ergun, Alim Koşar.

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Isparta.

## Özet

Bu güne kadar prostat kanseri gelişimine sebep olabilecek nedenler ve mekanizmalar bütün açıklığı ile ortaya konulamamıştır. Prostat spesifik antijen'in (PSA) keşi prostat kanseri teşhisinde dönüm noktası olmuştur. PSA önemli bir tümör belirteci olmakla birlikte organa özgü olmasına karşın kansere özgü değildir. Vücutta meydana gelen enflamatuvar durumlarda enflamasyonun meydana geldiği yerdeki dokuda histopatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Enfeksiyon ve enflamasyon çok sayıda yolağın görev aldığı kompleks bir yanıt olup, bu yolakların bir kısmı kanserde de aktive olmaktadır. Kronik enflamasyon ve kronik enfeksiyon değişik organlarda (mesane, karaciğer, kolon, özofagus ve mide gibi) karsinogeneizde rol almakta ve erişkinlerde görülen kanserlerin yaklaşık %20'sinde etiyolojik faktör olarak sorumlu tutulmaktadır. Yapılan epidemiyolojik, histopatolojik ve genetik araştırmalar prostatit ve prostat kanseri gibi sık görülen bu patolojiler arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Sonuçta, enflamatuvar süreci tetikleyen, idame ettiren koşullar prostatik karsinogeneiz açısından çok önemli olabilirler.

**Anahtar kelimeler:** Kronik prostatit, prostat kanseri, enflamasyon, doku hasarı

## Abstract:

### Relation between chronic prostatitis and prostate cancer

The mechanism and etiology of prostate cancer development has not been clearly established up to date. The discovery of prostate specific antigen (PSA) has become a cornerstone in the prostate cancer diagnosis. PSA is an important organ specific tumor marker, however, it is not cancer specific. It is well known that hystopathologic changes develop in tissues where inflammation occurs. Infection and inflammation are complex response in which several pathways play role and some of these pathways are activated during the cancer process, as well. Chronic inflammation and chronic infections play important role in carcinogenesis of various organ (such as bladder, liver, colon, esophagus and stomach) and are considered to be etiologic factors in about 20% of cancers. Epidemiologic, hystologic and genetic studies suggests that there may be a relation between common conditions such as prostatitis and prostate cancer. As a conclusion, the conditions that trigger and sustain the inflammatory process may be very important for prostatic carcinogenesis.

**Key words:** Chronic prostatitis, prostate cancer, inflammation, tissue damage

## Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen kanserlerden biridir. 1979 yılında Wang ve arkadaşları prostatta dokuya spesifik Prostat Spesifik Antijen (PSA) olduğunu bildirmiştir (1). 1980 yılında Papsidero ve arkadaşlarının PSA'nın seminal sıvı ve prostat dokusu hariç prostat kanserli hastaların serumlarında da arttığını göstermelerinden sonra günümüzde de yaygın olarak kullanılan serum PSA düzeyinin ölçümü ilk kez 1980 yılında Kuriyama ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (2,3). Bu antijen prostat ductal epitel hücreleri tarafından salgınır. Prostat kanserli hastaların

insidansı PSA'nın klinik pratiğe girmesinden sonra artmıştır (1). PSA önemli bir tümör belirteçidir ancak organa özgü olmasına karşın kansere özgü değildir. Prostat kanseri dışında benign prostat hiperplazisi, prostatik intraepitelyal neoplazi (PİN) veya prostatit olan hastalarda da PSA yüksekliği saptanabilmektedir. Prostat kanseri varlığında yüksek serum PSA değeri tespit edilmektedir. Otopsi verilerine göre 50 yaşındaki bir erkekte yaşam boyunca prostat kanseri gelişme riski ortalama %42 olup, klinik olarak bunun saptanma oranı %17.8 olarak bildirilmektedir (4). Yüksek serum PSA değerlerine sahip hastaların sadece %38'inde prostat kanseri tespit edildiği bildirilmiştir (5). Ülkemizden yapılan bir çalışmada PSA'sı 4-10ng/ml olan hastaların %17,5 inde kanser tespit edilmiştir

**Yazışma Adresi:** Dr. Osman Ergün  
Adres: Modern evler mah. 142. Cad. Necat sitesi B blok kat:6  
Daire: 14 Isparta Türkiye  
Tel: +90 2462112456  
Fax: +90-246-2371762  
E-mail: osmanergun77@mynet.com

Müracaat tarihi: 13.10.2009  
Kabul tarihi: 26.05.2010

(6). PSA yüksekliğinin prostat kanserini öngörebilmesinden dolayı bu yüksekliğe prostat kanseri dışında neden olabilecek faktörlerin olup olmadığı araştırma konusu olmuştur. Prostat dokusundaki doku kan bariyer bütünlüğünün bozulmasının PSA değerinde yükselmeye yol açabileceği düşünülmektedir. Bu öngörünün doğru olduğu kabul edildiğinde prostat doku histopatolojisini bozan durumların PSA düzeyinde yükselmeye neden olması beklenir. Vücutta meydana gelen enflamatuvar durumlarda enflamasyonun meydana geldiği yerde dokuda histopatolojik değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu amaçla enflamatuvar prostat hastalıkları ile psa ve prostat kanseri ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır. Prostat kanseri nedeni ile opere edilen hastaların patoloji spesmenlerinde tümör tarafından infiltre edilmemiş bölgelerde, multifokal akut ve kronik enflamasyon alanları gözlenmektedir (7).

Kronik enflamasyon ve kronik enfeksiyon değişik organlarda (mesane, karaciğer, kolon, özofagus ve mide gibi) karsinogenezde rol almakta ve erişkinlerde görülen kanserlerin yaklaşık %20'sinde etiyolojik faktör olarak sorumlu tutulmaktadır (8,9). Yapılan epidemiyolojik, histopatolojik ve genetik araştırmalar prostatit ve prostat kanseri gibi sık görülen bu patolojiler arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir (10-12).

**Enfeksiyöz mikroorganizmalar ve prostat kanseri:** Prostat kanserinde enflamasyona neden olan enfeksiyöz bir ajanında etiyolojide rol oynaya bileceği öne sürülmüştür (13). Ancak bu konuda mikrobiyolojik bir organizma tespit edilememiştir. 1989'da Dalton tarafından akut prostatitli 2 hastada serum PSA düzeyleri yüksek tespit edilmiş, antibiyotik tedavisini takiben (cipprofloksasin) PSA düzeylerinin normale indiği ve alınan prostat biyopsi sonucunun benign prostat hiperplazisi ve kronik prostatit geldiği bildirilmiştir (14). Hayes ve ark. gonore ya da sifiliz öyküsü bulunan erkeklerde daha yüksek oranda prostat kanseri bulunduğunu ve bu oranın geçirilen enfeksiyon atağı sayısındaki artışla daha da arttığını bildirmişlerdir (15). Otuz dört olgu-kontrol çalışmasını inceleyen 2 meta-analiz sonuçlarına göre, öyküsünde cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar bulunan hastalarda prostat kanseri riski yüksek olmaktadır (16,17). Ağırlıklı olarak retrospektif verilerle düzenlenen bir çalışmada sifiliz, human papilloma virüs ve human herpes virüs 8'e karşı oluşan antikörlerle prostat kanseri arasında pozitif ilişki gösterilmiştir (18). Yaklaşık 36.000 katılımcıyı içeren güncel prospektif bir çalışmada,

gonore ve sifilizin prostat kanseri için bir risk faktörü olmadığı bildirilmektedir (19). Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan başka, prostatit ile ilgili yapılmış 11 olgu-kontrol çalışmasının meta-analiz sonuçları da herhangi bir prostatit öyküsünün artmış prostat kanseri riski (OR: 1,57) ile birlikte olduğunu göstermiştir (17). Enfeksiyona yol açan mikroorganizmalardan ziyade, kronik enfeksiyona karşı ortaya çıkan enflamatuvar olayın prostat kanseri ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (15,17).

Prostat dokusundaki enflamasyon genellikle atrofik epitelyum ya da fokal epitelyal atrofiyle beraberdir (10). Epitelyal atrofi, düşük apoptotik indeks, yüksek proliferatif indeks ve enflamatuvar infiltrasyonla karakterize olan bu lezyonlar proliferatif inflamatuvar atrofi (PIA) olarak adlandırılmaktadır (20). PIA'nin genellikle oksidatif stres, hipoksi, otoimmünite veya enfeksiyon gibi travmalara bağlı hücresel hasarı onarmak için ortaya çıktığı düşünülmektedir. Morfolojik çalışmalar PIA'nin sıklıkla yüksek dereceli PIN'ye komşu alanlarda gözlendiğini ve prostat kanseri için prekürsor lezyon olabileceğini göstermektedir (10, 13,17, 20,21). Al –Marhoon Helico bacterpylorinin kronik prostatite neden olduğunu, bu durumunda PIA'ya neden olduğunu böylece prostat kanseri gelişimi için zemin oluşturduğu hipotezini savunmaktadır (22). Ferraro Doria R ve arkadaşları akut prostatit, kronik prostatit, prostat enfarkt alanları abse formasyonu ve prostat taşları ile PSA yükselmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (23). Konakçı bağışıklık ve enflamatuvar cevabının kanser gelişimi ile ilişkisi öteden beri bilinmektedir. Ancak, prostatik enflamasyon ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi test etmek oldukça güçtür.

Prostatitler ve prostat kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyabilmek için prostat dokularında polimeraz zincir reaksiyonuyla bakteriyel 16S rRNA gen dizileri araştırılmıştır (24). Prostat kanseri ve enflamasyonda ki bulgular arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Radikal prostatektomi materyallerindeki enflamasyon ve pozitif bulgular arasındaki bu ilişki, 16S rRNA ile saptanan bakterilerin enflamatuvar prostatitte önemli rolü olduğunu göstermektedir.

**Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) çalışmasının öngörülleri:** REDUCE, prostat kanseri riski yüksek olan erkeklerde 5 alfa redüktaz enziminin dual bir inhibitörü (5ARI) olan dutasterid'in biyopsi ile tanımlanabilir prostat kanseri riskini azaltıp azaltmadığını belirlemek için düzenlenmiş dört yıl sürecek geniş çaplı plasebo

kontrollü klinik bir çalışmadır. REDUCE çalışmasından elde edilen veriler, kronik enflamasyon ile alt üriner sistem semptomları (AÜSS) arasında zayıf bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Bu çalışmaya göre kronik enflamasyon ile AÜSS arasında saptanan zayıf ilişki, AÜSS'li erkeklerde prostat enflamasyonunun tanısının klinik değerini sınırlandırmaktadır. Prostat dokusunun enflamasyon paterni her yerde homojen değildir. Bir prostatta akut ve kronik prostat enflamasyonu bir arada bulunabildiği gibi, aynı anda hafif veya orta derecede prostat enflamasyonu da bulunabilir. Bununla birlikte prostatik enflamasyonun histolojik benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri gelişimine katkıda bulunduğu ait moleküler veriler gittikçe artmaktadır (25).

#### **Doku hasarı, enflamatuvar mediyatörler ve prostat kanseri:**

Son yıllarda karsinogeneze yol açan kronik enflamasyon ile ilgili bir hipotez geliştirilmiştir (9). Bu hipoteze göre, enfeksiyona bir cevap olarak fagositik hücreler bakterisidal reaktif oksijen (örn. nötrofiller; süperoksit ve tek oksijen) ve nitrojen (örn. makrofajlar; nitrik oksit) türleri oluşturmakta ve bunlarla DNA da hasarlanmaya yol açmaktadırlar. Epitelyal hücrelerin bu ortamda çoğalmaları, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştiren mutasyonlar ile sonuçlanabilmekte ve sonuçta karsinogenezin başlangıç süreci ortaya çıkabilmektedir. Enflamatuvar sürecin bir parçası olan sitokinlerden interlökin (IL) 6 ve reseptörünün düzeyleri insan prostat kanseri dokusunda, organa sınırlı hastalıkta bile, normal prostat dokusuna oranla çok daha yüksektir ve IL-6 reseptör ekspresyonu proliferasyon ile doğru orantılıdır (26). Hormono refrakter prostat kanserli hastalarda IL-8, IL-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gibi pro-enflamatuvar sitokinler ile IL-4 ve IL-10 gibi anti-enflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (27).

Enflamasyonun en önemli mediyatörlerinden biri olan siklooksijenaz 2 (COX-2) molekülünün prostat kanseri gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. COX-2 prostaglandin metabolizmasında rol alır. Enflamasyon, doğum, ovulasyon gibi prostaglandin yapımına geçici olarak ihtiyaç duyulduğu durumlarda işlev görmektedir (28). Klinik araştırmalardan elde edilen veriler, COX-2'nin yukarı (up) regülasyonunun karsinogenezdeki temel basamaklardan biri olduğunu düşündürmektedir (29). Nonsteroidal anti-enflamatuvar ilaçların (NSA-ID) kullanımının bazı

kanserlerin gelişme riskini, prostat kanseri ve metastaz riskini azalttığı bilinmektedir (30,31). Nelson ve ark. yaptıkları çalışmada günlük düzenli olarak ibuprofen veya aspirin kullanımının prostat kanseri riskini %66 oranında azalttığı gösterilmiştir (32). Bu etki COX-2 inhibisyonuna bağlı olabilir. COX-2 enzimi arasıdonik asidi proenflamatuvar prostoglandinlere dönüştüren COX enziminin izoformu olup, bunun prostat kanseri gelişiminde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (33). Bu bulguların aksine, immünohistokimyasal çalışmalar prostat kanseri, yüksek dereceli PİN ve normal prostat dokusu arasında COX-2 ekspresyonu yönünde farklılık olmadığını fakat PİA lezyonlarında ekspresyonda artış olduğunu göstermektedir (34).

Sonuç olarak, kronik enflamasyon gerek doku hasarı gerek enflamatuvar süreçte ortaya çıkan mediyatörler aracılığı ile kanser gelişiminde rol oynayabileceği gittikçe artan araştırmalar ile ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Enfeksiyon ve enflamasyon çok sayıda yolağın görev aldığı kompleks bir yanıt olup, bu yolağın bir kısmı kanserde de aktive olmaktadır. Prostattaki enfeksiyon, enflamasyon ve kanserle ilgili gerçek mekanizmaları net olarak ortaya koyabilmek için daha fazla geniş serili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### **Kaynaklar**

1. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a human prostate specific antigen. Invest Urol 1979;17:159-163.
2. Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 1980;40:2428-2432.
3. Kuriyama M, Wang MC, Papsidero LD. Quantitation of prostate-specific antigen in serum by a sensitive enzyme immunoassay. Cancer Res 1980;40:4658-4662.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30.
5. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum PSA values. J Urol 1994;151(6):1571-4.
6. Akdaş A, Çevik I, Tarcan T, Turkeri L, Dalaman G, Emerk K. The role of free prostate specific antigen in the diagnosis of prostate cancer. Brith J Urol 1997;79(6):920-923.
7. Cohen RJ, Shannon BA, McNeal JE, Shannon T, Garrett KL. Propionibacterium acnes associated with inflammation in radical prostatectomy specimens: a possible link to cancer evolution? J Urol 2005;173(6):1969-74.
8. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stres

- in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 2007;121:2381-6.
9. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420(6917):860-7.
  10. De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol*. 2007;25(5):398-400.
  11. Wagenlehner FM, Elkahwaji JE, Algaba F, Bjerklund-Johansen T, Naber KG, Hartung R, Weidner W. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int*. 2007;100(4):733-7.
  12. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, Nakai Y, Isaacs WB, Nelson WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(4):256-69.
  13. De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, Meeker AK, Nakayama M, Epstein JI, et al. Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem* 2004;91(3):459-77.
  14. Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33(6):465.
  15. Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, et al. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3): 718-25.
  16. Dennis LK, Dawson DV. Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002;13(1):72-9.
  17. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002;60(1):78-83.
  18. Platz EA, De Marzo AM. Epidemiology of inflammation and prostate cancer. *J Urol*. 2004;171:S36-40
  19. Sutcliffe S, Giovannucci E, De Marzo AM, Leitzmann MF, Willett WC, Platz EA. Gonorrhoea, syphilis, clinical prostatitis, and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2160-6.
  20. Putzi MJ, De Marzo AM. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*. 2000;56(5):828-32.
  21. Shah R, Mucci NR, Amin A, Macoska JA, Rubin MA. Postatrophic hyperplasia of the prostate gland: neoplastic precursor or innocent bystander? *Am J Pathol* 2001;158(5):1767-73.
  22. Al Marhoon M. Is There a Role for Helicobacter Pylori Infection in Urological Diseases? *Urol J* 2008;5(3):139-43.
  23. Ferrero Doria R, Perez Flores D, Terrer Artes C, Guzman Martinez-Valls PL, Morga Egea JP, Tomas Ros M, et al. Impact of prostatic benign hyperplasia and prostatic inflammation on the increase of prostate specific antigen levels. *Actas Urol Esp* 1997;21(2):100-104.
  24. Hochreiter WW, Duncan JL, Schaeffer AJ. Evaluation of the bacterial flora of the prostate using a 16S rRNA gene based polymerase chain reaction. *J Urol* 2000;163(1):127-30.
  25. Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1379-84.
  26. Giri D, Ozen M, Ittmann M. Interleukin-6 is an autocrine growth factor in human prostate cancer. *Am J Pathol* 2001;159(6):2159-65.
  27. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003;361(9361):955-64.
  28. Bakhle YS. COX-2 and cancer: a new approach to an old problem. *Br J Pharmacol* 2001;134(6):1137-50.
  29. Prescott SM, Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase-2 and carcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2000;1470(2):M69-78.
  30. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Ma J, Chan JM, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci E. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1108-11.
  31. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of digestive cancers at sites other than the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(1):119-23.
  32. Nelson JE, Harris RE. Inverse association of prostate cancer and non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs): results of a case-control study. *Oncol Rep* 2000;7(1): 169-70.
  33. Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate*. 2000;42(1):73-8.
  34. Zha S, Gage WR, Sauvageot J, Saria EA, Putzi MJ, Ewing CM, Faith DA, Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Cyclooxygenase-2 is up-regulated in proliferative inflammatory atrophy of the prostate, but not in prostate carcinoma. *Cancer Res*. 2001;61(24):8617-23.