

EFECTUL INFLAMAȚIEI ASUPRA VALORILOR SERICE ALE ANTIGENULUI SPECIFIC PROSTATIC ÎN PATOLOGIIILE FRECVENTE ALE PROSTATEI

The effect of inflammation on serum prostate specific antigen in common prostate pathologies

Cosmin Victor Ene¹, Corina Ene (Nicolae)¹, Emanoil Ceaușu^{1,2},
Petronela Ionescu², Ilinca Nicolae²

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București
²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș“, București

REZUMAT

Obiectiv: evaluarea relației dintre nivelul antigenului specific prostatic și valoarea sanguină a proteinei C reactive, fibrinogenului, VSH și albuminei la pacienții cu prostatită cronică nonbacteriană, hiperplazie benignă de prostată și cancer de prostată.

Material și metodă. S-a efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 88 de pacienți (32 cu prostatită cronică non-bacteriană, 27 cu hiperplazie benignă de prostată, 29 cu adenocarcinom de prostată) și 30 de voluntari sănătoși.

Rezultate. Valorile PSA au fost semnificativ diferite la pacienții cu hiperplazie benignă de prostată ($3,85 \pm 0,07$ ng/ml, $p < 0,05$) și adenocarcinom de prostată ($8,27 \pm 6,18$ ng/ml, $p < 0,05$) față de control ($0,9 \pm 0,7$ ng/ml). Nivelul seric al PSA este afectat de prezența procesului inflamator. Influența inflamației asupra nivelului PSA a fost concretizată în obținerea unei corelații pozitive cu semnificație statistică între PSA și CRP (prostatită cronică non-bacteriană, hiperplazie benignă de prostată, adenocarcinom de prostată), între PSA și fibrinogen (cancer de prostată) și asociere negativă între PSA și albumină (hiperplazie benignă de prostată, adenocarcinom prostatic).

Concluzii. Valorile PSA trebuie interpretate întotdeauna în contextul clinic și cel al impactului exercitat de componenta inflamatorie asupra sintezei acestui antigen.

Cuvinte cheie: prostatită cronică, hiperplazie benignă de prostată, cancer de prostată, antigen prostatic specific, teste de inflamație

ABSTRACT

Objective: to assess the relationship between the level of prostate specific antigen and the amount of blood C-reactive protein, of fibrinogen, of ESR and of albumin, in patients with nonbacterial chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.

Material and method. A prospective study was conducted on a total of 88 patients (32 with nonbacterial chronic prostatitis, 27 with benign prostatic hyperplasia, 29 with adenocarcinoma of the prostate) and 30 healthy volunteers.

Results. PSA values were significantly different in patients with benign prostatic hyperplasia (3.85 ± 0.07 ng / ml, $p < 0.05$), and adenocarcinoma of the prostate (8.27 ± 6.18 ng / ml, $p < 0.05$) compared to control (0.9 ± 0.7 ng / ml). Serum PSA is affected by the inflammatory process. The influence of inflammation on the PSA level was realized in obtaining a statistically significant positive correlation between PSA and CRP (chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate adenocarcinoma), between PSA and fibrinogen (prostate cancer) and a negative association between PSA and albumin (benign prostatic hyperplasia, prostatic adenocarcinoma).

Conclusions. PSA values should always be interpreted in the clinical context and of the impact of the inflammatory component in the synthesis of this antigen.

Key words: non-bacterial chronic prostatitis, benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, prostate specific antigen, tests of inflammation

Adresă de corespondență:

Dr. Cosmin Victor Ene, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul Eroilor Sanitari nr. 8, Sector 5, București, 050474
e-mail: cosmin85_ene@yahoo.com

INTRODUCERE

În societatea modernă de astăzi, peste 25% din bărbații peste 50 de ani, prezintă LUTS (low urinary tract symptoms). Printre cele mai frecvente cauze de LUTS sunt: hiperplazia benignă de prostată (HBP), adenocarcinomul de prostată (ADK) și prostatita cronică, valoarea antigenului specific prostatic (PSA) reprezentând un element major de orientare diagnostică pentru aceste patologii (1,2).

PSA este sintetizat în celulele acinare și în epitelul ductal al prostatei, de unde difuzează în stromă și ajunge în circulația sistemică pe cale limfatică și capilară. Nivelul PSA poate crește și ca rezultat al unei traume la nivel prostatic, al unei manevre urologice (tușeu rectal), în infecțiile tractului urinar, în inflamații sau odată cu înaintarea în vârstă (1-5).

Inflamația, privită ca reacție de apărare a țesuturilor vascularizate față de o agresiune, implică un număr mare de modificări biologice locale și sistemice la pacienții cu patologie prostatică (1-14). Alterarea proteinelor de fază acută are la bază reglarea expresiei genice la nivel hepatic. În patologia prostatică s-au descris modificări ale componentelor de recunoaștere din sistemul imun de apărare al organismului, perturbări ale factorilor chemotactici derivați din lipide, precum și dereglări ale chemokinelor (6-12).

Obiectivul acestui studiu este reprezentat de evaluarea nivelurilor sanguine de fibrinogen, proteină C reactivă, antigen specific prostatic, albumină, VSH, și a expresiei celulelor inflamatorii care se acumulează la nivelul leziunilor prostatice, în absența unei infecții manifeste. Aceste rezultate ar putea oferi o perspectivă nouă asupra patogenezei prostatitei cronice non-bacteriene, hiperplaziei benigne de prostată, cancerului prostatic.

MATERIAL ȘI METODĂ

Loturi de studiu. În perioada 2010-2013 s-a efectuat un studiu prospectiv pe un număr de 118 adulți, care au fost grupați în patru loturi de studiu: 27 pacienți cu hiperplazie benignă de prostată, 32 de pacienți cu prostatită cronică non-bacteriană, 29 de pacienți cu adenocarcinom de prostată și un lot martor alcătuit din 30 de voluntari. Loturile au fost similare ca vârstă și profil biologic. Toți pacienții au semnat consimțământul informat în vederea includerii în studiu.

Criteriile de excludere din acest studiu au fost: pacienți cu indice de masă corporală crescut, fumă-

tori, pacienți cu sindrom metabolic, diabet zaharat și HTA, alte neoplazii, infecții bacteriene sau intervenții chirurgicale recente, toate acestea fiind cunoscute a influența pozitiv valoarea parametrilor biologici investigați.

Parametri de laborator evaluați au fost: proteina C reactivă (CRP) – latex imunoturbidimetrie, fibrinogen – metoda coagulometrică, VSH – metoda Westergren, albumina – metoda spectrofotometrică, antigen prostatic specific (PSA) – latex imunoturbidimetrie.

Probele biologice au fost reprezentate de sânge venos, recoltat à jeun, folosind vacutainere cu anticoagulant și fără anticoagulant. Materialul biptic necesar analizei histopatologice s-a obținut în cursul procedurilor chirurgicale.

Analiza statistică. Parametrii studiați au fost exprimați prin valoarea medie și deviația standard. Determinarea corelațiilor statistice între două șiruri de valori obținute în loturile studiate s-a apreciat prin coeficientul de corelație r și semnificația statistică p . Pentru valori $p < 0,05$ se consideră că există semnificație statistică între valorile analizate. Parametrii au fost evaluați folosind programul de statistică IBM, SPSS 20 version.

REZULTATE

În Tabelul 1 au fost prezentate valorile medii și deviațiile standard pentru parametri biologici determinați pentru cele patru loturi investigate. Relația între două șiruri de valori, analizată prin regresie lineară simplă, s-a exprimat prin valoarea p . Valorile PSA, CRP, fibrinogen, VSH, albumină, din prostatită, HBP, ADK au fost comparate cu controlul. Astfel, s-au obținut valori diferite, cu semnificație statistică pentru PSA versus control în HBP ($3,85 \pm 0,07$ ng/ml față de $0,9 \pm 0,7$ ng/ml, $p < 0,05$), ADK ($8,27 \pm 6,18$ ng/ml față de $0,9 \pm 0,7$ ng/ml, $p < 0,05$).

Pentru CRP s-au obținut valori semnificativ crescute ($p < 0,05$) față de control ($0,07 \pm 0,07$ ng/ml), în prostatita cronică non-bacteriană ($0,52 \pm 0,37$ ng/ml), HBP ($0,36 \pm 0,33$ ng/ml), ADK ($0,61 \pm 0,37$ ng/ml).

Fibrinogenul nu a prezentat valori diferențiate statistic între loturile studiate. Pentru VSH s-au înregistrat diferențe cu semnificație statistică numai între pacienții cu prostatită cronică non-bacteriană și control (18 ± 11 mm/h față de 5 ± 3 mm/h, $p < 0,05$).

Pentru albumină s-au obținut valori semnificativ scăzute față de control la pacienții cu HBP ($3,72 \pm$

0,26 g/dl față de $3,96 \pm 0,57$ g/dl, $p < 0,05$) și ADK ($3,66 \pm 0,46$ g/dl față de $3,96 \pm 0,57$ g/dl, $p < 0,05$).

Analiza statistică a asocierii între PSA și testele de inflamație la pacienții cu afecțiuni ale prostatei a evidențiat:

- o relație pozitivă strânsă între PSA și CRP în prostatita cronică non-bacteriană ($r=0,407$, $p < 0,05$) în HBP ($r=0,787$, $p < 0,01$) și în ADK ($r=0,702$, $p < 0,05$);
- asociere pozitivă între PSA și VSH în ADK ($r=0,288$, $p < 0,05$);
- corelație negativă slabă, dar cu semnificație statistică între PSA și albumină în HBP ($r=-0,114$, $p < 0,05$) și ADK ($r=-0,316$, $p < 0,05$).

În Figurile 1-6 sunt prezentate aspectele histologice reprezentative pe țesuturile prostatice examinate. De remarcat că activitatea inflamatorie demonstrată histologic este de intensitate maximă în prostatită, urmată de ADK și hiperplazia benignă de prostată.

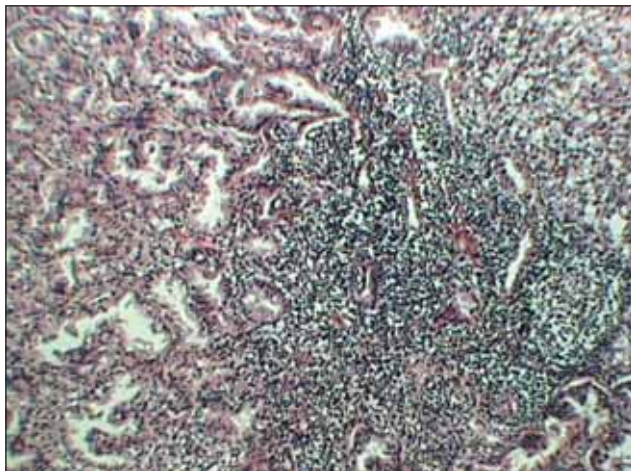


FIGURA 1. Carcinom de prostată (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 10

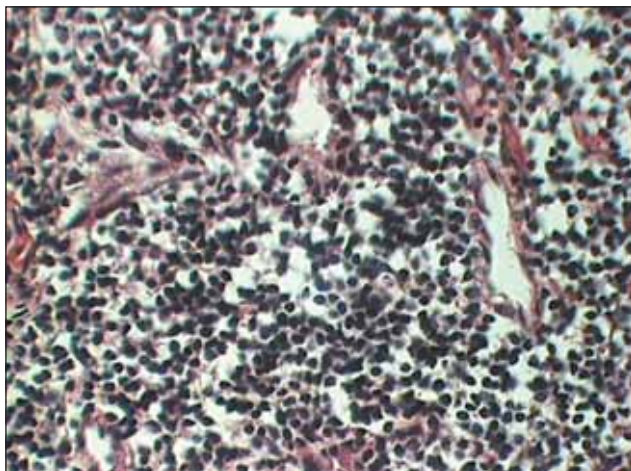


FIGURA 2. Carcinom de prostată (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 40

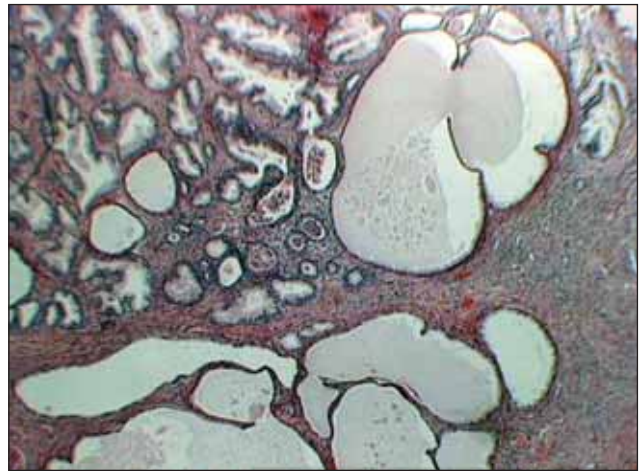


FIGURA 3. Hiperplazie benignă de prostată (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 4 (lupă)

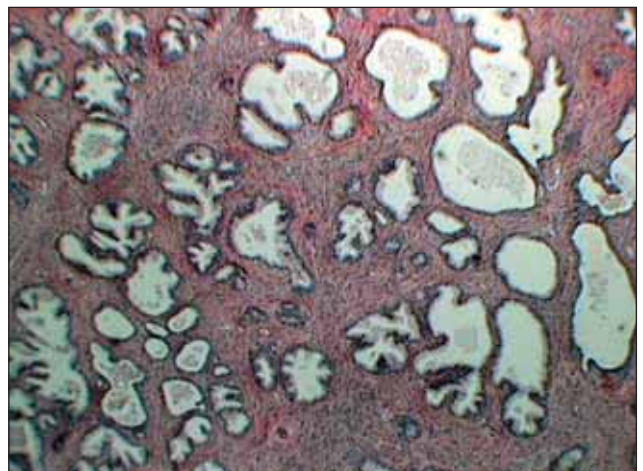


FIGURA 4. Hiperplazie benignă de prostată (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 4 (lupă)

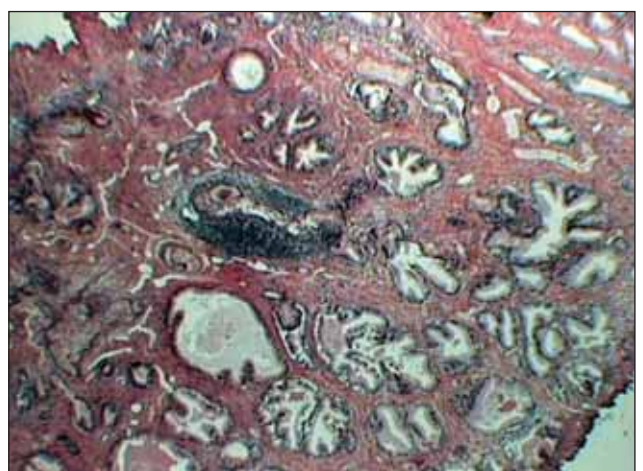


FIGURA 5. Prostatită cronică cu HBP (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 4 (lupă)

TABELUL 1. PSA și teste de inflamație la pacienții cu HBP, prostatită cronică non-bacteriană și ADK prostatic

Parametru/ Lot	Control	Prostatită cronică non-bacteriană		HBP		ADK prostatică	
PSA (ng/ml)	0,9±0,7	1,16±0,97	> 0,05	3,85±0,07	<0,05	8,27±6,18	<0,05
CRP (mg/dl)	0,07±0,07	0,52±0,37	< 0,05	0,36±0,33	<0,05	0,61±0,37	<0,05
Fibrinogen (mg/dl)	209±37	366±93	>0,05	361±58	>0,05	380±64	>0,05
VSH (mm/h)	5±3	18±11	<0,05	17±9	>0,05	21±10	>0,05
Albumina (g/dl)	3,96±0,57	3,99±0,42	>0,05	3,72±0,26	<0,05	3,66±0,46	<0,05

TABELUL 2. Corelații statistice (r,p) între PSA și testele de inflamație la pacienții cu afecțiuni ale prostatei

Parametru	Lot de studiu					
	Prostatită cronică non-bacteriană		HBP		ADK prostatică	
	r	p	r	p	r	p
CRP	0,407	< 0,05	0,787	< 0,01	0,702	< 0,05
Fibrinogen	0,087	>0,05	0,426	>0,05	0,605	<0,05
VSH	0,06	>0,05	0,317	>0,05	0,288	<0,05
Albumina	0,191	>0,05	- 0,114	<0,05	-0,316	<0,05

r – coeficient de corelație; p – semnificația statistică pentru interval de încredință 95%

**FIGURA 6.** Prostatită cronică (colorație hematoxilină-eozină) Obiectiv 10

Rezultatele au fost considerate semnificative statistic pentru $p < 0,05$. Relația dintre valorile obținute în prostatita cronică, HBP și ADK versus lot control s-a analizat prin regresie liniară simplă.

DISCUȚII

Efectul inflamației asupra concentrațiilor serice ale PSA s-a investigat:

1. prin examinarea expresiei celulelor inflamatorii care se acumulează la nivelul leziunilor prostatice (Fig. 1-6);
2. determinarea concentrației mai multor proteine serice care însoțesc un fenomen inflamator sistemic (Tabelele 1,2). Autorii au constatat că PSA a fost asociat cu afecțiuni în care se produce alterarea structurii microscopice a

prostatei: prostatită cronică (Fig. 5,6), hiperplazie benignă prostatică (Fig. 3,4), cancer prostatic (Fig. 1,2).

În patologia prostatică examinată s-a constatat un răspuns inflamator constant, concretizat prin acumularea celulelor la locul reacției inflamatorii (Fig.1-6) și creșterea concentrației unor mediatori de fază acută (CRP, fibrinogen, VSH), precum și scăderea concentrației unor proteine de fază acută negativă (albumină) (Tabelul 1). Există o corelație statistică între concentrația PSA și amploarea răspunsului inflamator (Tabelul 2).

Numeroase studii prospective au furnizat rezultate concordante cu cele prezente în acest studiu, privitoare la relația dintre reacții de fază acută și PSA (2-10,14).

Unii autori au observat o asociere între CRP și PSA la pacienții cu ADK (8). Nu s-a observat nici o relație între CRP și volumul prostatic, dar există mai multe studii care arată o corelație pozitivă între CRP și simptomatologia de tract urinar inferior (LUTS) (6). De notat că, CRP reprezintă un marker non-specific al inflamației sistemice, nivelul său crescând rapid în timpul inflamațiilor acute, dar un nivel crescut al acestuia se regăsește și în inflamațiile cronice (6). CRP reprezintă un element proinflamator per se, datorită stimulării producției de IL-1, IL-6 și TNF- α , a amplificării fagocitării antigenelor și a microorganismelor, determinând clearance-ul detritusurilor celulare, cu activarea căii clasice a complementului. IL-6 reprezintă un mediator cheie al inflamației, ce facilitează carcinogeneza prin: stimularea proliferării celulare și reducerea apoptozei,

alterarea enzimelor implicate în invazia tumorală, precum și facilitarea metastazării osoase (9). În cancerul de prostată, prezența crescută a factorilor inflamatori (IL-6, IL-17) și a CRP sunt legate de o supraviețuire medie mai scăzută a acestor pacienți și de o proliferare neoplazică crescută, indiferent de valoarea PSA. (3,7,8)

VSH (rata de sedimentare a hematiilor) reprezintă unul dintre parametrii fideli ai răspunsului inflamator la nivel prostatic, fiind corelat invers proporțional cu supraviețuirea la pacienții cu cancer de prostată (14).

Deși există dovezi certe privind rolul inflamației în patologia prostatică, nu a fost stabilit până în prezent mecanismul precis al relației dintre nivelurile plasmatice ale CRP și PSA în HBP, prostatită și cancerul prostatic. Există mai multe mecanisme potențiale prin care inflamația contribuie la carcinogeneză: a) elaborarea de citokine și factori de creștere care stimulează creșterea tumorală; b) inducția ciclooxygenazei-2 în macrofage și în celulele epiteliale; c) generarea de specii mutagene oxigen reactive și de azot reactive (3,6,7,8).

Este probabil ca răspunsul inflamator să declanșeze producția excesivă de citokine, care să inducă

o creștere măsurabilă a CRP în ser prin mecanism de down regulation la nivelul sintezei hepatice. La rândul său CRP, datorită efectelor proinflamatorii, poate determina generarea ROS, stimularea ciclului celular, leziuni ireversibile ale ADN-ului, replicarea exagerată, angiogeneza, carcinogeneza (3,7,8), alterarea statusului hormonal (10,11). CRP s-a dovedit a fi predictorul cu cea mai strânsă asociere cu PSA, datorită faptului că este un reactant de fază acută ce crește rapid ca răspuns la leziunile tisulare, inflamatorii, precum și în neoplazii.

CONCLUZII

În concluzie, rezultatele antigenului specific prostatic trebuie interpretate întotdeauna de medicul specialist în contextul examenului clinic și al impactului potențial exercitat de un număr mare de fenomene sistemice și metabolice generate de afectarea inflamatorie și funcțională a prostatei. Concentrația serică a antigenului specific prostatic este în strânsă legătură cu activitatea răspunsului inflamator în hiperplazia benignă de prostată. Aceste rezultate ar putea oferi o nouă abordare în managementul patologiei prostatice.

BIBLIOGRAFIE

1. I. Sinescu, G. Gluck G. – Tratat de urologie. Ed. Medicală, 2008; 4:918
2. C.V. Ene, Corina Daniela Nicolae, A. Mușetescu, M. Cojoacă, Ilinca Nicolae, Oana Andreia Coman – Rolul raportului Zinc/Creatinină în aprecierea dereglărilor metabolice din hiperplazia benignă de prostată și prostatita cronică, *Dermatovenerologia*, 2012; 57(4):301-309
3. Jennifer L. St. Sauver, Aruna V. Sarma et al. – Associations Between C-Reactive Protein and Benign Prostatic Hyperplasia/ Lower Urinary Tract Symptom Outcomes in a Population-based Cohort, *American Journal of Epidemiology*, 2009; 169(11):1281-1290
4. Y.C. Tsai, H.H. Harrison, C. Lee, J.A. Daufeldt, L. Oliver, J.T. Grayhack – Systematic characterization of human prostatic fluid proteins with two-dimensional electrophoresis, *Clinical Chemistry* 01; 30:2026-30, 1985 Source: PubMed
5. J.T. Grayhack, E.F. Wendel, L. Oliver, C. Lee – Analysis of specific proteins in prostatic fluid for detecting prostatic malignancy, *J Urol.*, 1979, 121(3):295-9
6. Renee C. Prins, M.D.a, Brooks L. – Rademacher, B.A.b, Solange Mongoue-Tchokote, et al. C-reactive protein as an adverse prognostic marker for men with castration-resistant prostate cancer (CRPC): Confirmatory results, *Urologic Oncology Journal*, 2012, 30:33-37
7. McArdle P.A., Mir K. Almushatat, A.S.K. Wallace A.M., Underwood M.A., McMillan D.C. – Systemic Inflammatory Response, Prostate-Specific Antigen and Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer, *Urologia Internationalis*, 2006, 77:127-129
8. Steven Leherer, Edward J. Diamond, Richard G. Stock et al. – C-reactive protein is significantly associated with prostate-specific antigen and metastatic disease in prostate cancer, *British Journal of Urology International*, 2005; 95:961-962
9. Jennifer Rider Stark, Haojie Li, Peter Kraft, Tobias Kurth, Edward L. Giovannucci, Meir J. Stampfer, Jing Ma, Lorelei A. Mucci – Circulating prediagnostic interleukin-6 and C-reactive protein and prostate cancer incidence and mortality, *Int. J. Cancer*, 2009, 124:2683- 2689
10. Michael P. Corcoran, Mohsen Meydani, Alice H. Lichtenstein, Ernst J. Schaefer, Alice Dillard, Stefania Lamon-Fava – Sex hormone modulation of proinflammatory cytokine and C-reactive protein expression in macrophages from older men and postmenopausal women, *Journal Of Endocrinology*, 2010, 206:217-224
11. Halina Grosman, Bibiana Fabre, Viviana Mesch, Miguel Angel Lopez, Laura Schreier, Osvaldo Mazza, Gabriela Berg – Lipoproteins, sex hormones and inflammatory markers in association with prostate cancer, *Journal: Aging Male*, 2010, 13(2):87-92
12. Michael L. Manning, Simon A. Williams, Christine A. Jelinek, Maya B. Kostova, Samuel R. Denmeade – Proteolysis of Complement Factors iC3b and C5 by the Serine Protease Prostate Specific Antigen in Prostatic Fluid and Seminal Plasma, *The Journal of Immunology*, 2013, 190:2567-2574
13. Kuvibidila S., Gauthier T., Warriar R.P., Rayford W. – Increased levels of serum transferrin receptor and serum transferrin receptor/log ferritin ratios in men with prostate cancer and the implications for body-iron stores, *J Lab Clin Med.*, 2004, 144(4):176-82
14. Borre M., Nerström B., Overgaard J. – Erythrocyte sedimentation rate—a predictor of malignant potential in early prostate cancer, *Acta Oncol.*, 1997, 36(7):689-94.