

· 综 述 ·

前列腺炎与前列腺癌关系的研究进展

宋子健, 吴涵潇, 陈 锐

(海军军医大学长海医院泌尿外科, 上海 200433)

摘要:在众多关于前列腺癌发病机制的研究中,炎症被认为是影响其发生发展的重要因素。为了探讨前列腺组织炎症对于前列腺癌发生发展的影响,现就其关系做一综述。本文首先介绍了前列腺炎的临床及组织学分型。在此基础上,对前列腺组织炎症影响前列腺癌发病的机制及其与患前列腺癌风险的关系进行阐述。除此之外,还探讨了前列腺组织炎症的人种差异,发现前列腺癌在亚洲人群中发病率较低可能与炎症的人种差异密切相关。未来,前列腺组织学炎症的生物学行为及其与前列腺癌发生发展的关系尚需深入研究,以此指导前列腺癌的预防及治疗。

关键词:前列腺炎;前列腺癌;PSA;前列腺穿刺;人种差异

中图分类号:R695

文献标志码:R

DOI:10.3969/j.issn.1009-8291.2020.07.021

前列腺癌(prostate cancer, PCa)的发病率在全球范围内所有男性恶性肿瘤中位列第2。2018年,美国估计至少有29 000例男性因前列腺癌死亡^[1]。前列腺癌的高发病率和癌症相关死亡率使该病成为西方男性健康的严重威胁^[2]。虽然过去几十年亚洲国家的前列腺癌发病率也一直在上升,但是亚洲人的前列腺癌发病率一直低于西方国家^[3-4],众多学者也一直在探讨这种差异产生的原因。

炎症已经被证实是多种肿瘤发生发展过程中的关键因素,例如宫颈癌、肝癌、食道癌、胃癌等。前列腺炎是常见的泌尿生殖疾病,占泌尿外科门诊25%左右^[5]。但是,目前对炎症在前列腺癌发生发展中的作用还存在一些争议。有部分研究认为,前列腺炎对前列腺癌的发生发展起促进作用,而有些研究认为前列腺炎可在一定程度上降低未来患前列腺癌的风险。需要进一步的研究以更好地了解它们之间的关系。

1 前列腺炎的分型

1.1 临床前列腺炎 临床前列腺炎是由多种原因引起的包括尿道刺激和慢性盆腔疼痛症状在内的一类前列腺疾病。根据前列腺炎的临床表现,美国国立卫生研究院于1995年制定了一种前列腺炎的分类方法,Ⅰ型:急性细菌性前列腺炎;Ⅱ型:慢性细菌性前列腺炎;Ⅲ型:慢性前列腺炎或慢性骨盆疼痛综合征(Ⅲ型又分为ⅢA型和ⅢB型);Ⅳ型:无症状性前列腺炎^[6-7]。对于临床前列腺炎,ROBERTS等^[8]研究指出只有Ⅰ型和Ⅱ型前列腺炎与前列腺癌发生相关,Ⅲ型前列腺炎与前列腺癌发生无关。Ⅳ型前列腺炎与前列腺癌的关系仍不明确^[9]。这些研究结果说明

细菌性前列腺炎可能在前列腺癌的发生过程中起到一定作用,炎症可能通过某些机制影响前列腺癌的发生及发展。

1.2 组织学前列腺炎 组织学前列腺炎是指前列腺组织中出现炎症细胞浸润,急性组织学炎症是指前列腺组织出现充血、水肿,腺泡或间质内出现大量中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞的浸润,甚至形成小脓肿。慢性组织学炎症是以淋巴细胞和单核细胞浸润为主的非特异性炎症,可能还伴有不同程度的间质纤维化和细胞碎屑^[10]。在此基础上,我们可以根据炎性细胞的浸润程度来判断炎症的严重程度,通过炎症是否接触或破坏腺上皮细胞(腺泡和导管上皮细胞)来判断炎症的侵袭性^[11]。

有报道称,68%~82%的前列腺手术及穿刺样本组织中存在炎症细胞浸润,无症状的组织学炎症在男性中很常见^[12]。有流行病学分析认为,患有临床前列腺炎会增加患前列腺癌的风险,而患有组织学前列腺炎会降低患癌的风险^[13]。目前组织学前列腺炎和临床前列腺炎之间缺乏有临床意义的关联,两类患者之间并不完全重叠,因此组织学前列腺炎与前列腺癌发生发展的关系是本文关注的重点。

2 前列腺炎影响前列腺癌发生发展的机制研究

一部分学者认为,前列腺癌的分子发病机制涉及促炎通路的启动,炎症微环境会导致前列腺癌的发生和进展^[14-15]。研究表明,炎性浸润主要由CD3⁺ T细胞(70%~80%)、CD19或CD20 B淋巴细胞(10%~15%)和巨噬细胞(15%)组成^[16]。感染、反流、饮食、激素和自身免疫反应都被认为是引起前列腺炎的重要因素。组织损伤后,炎症相关反应和组织愈合相关的损伤可能导致前列腺上皮增生性萎缩(proliferative inflammatory atrophy, PIA),与此同时,谷胱甘

收稿日期:2019-05-05

修回日期:2019-09-27

通信作者:陈锐,主治医师. E-mail: drchenrui@foxmail.com

作者简介:宋子健,住院医师. 硕士研究生在读. 研究方向:前列腺癌.

E-mail: drsongzj@163.com

肽S转移酶P1 (glutathione S-transferase P1, GSTP1) 的缺失可能是PIA转变为前列腺高级别上皮内瘤变 (high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, HG-PIN) 和前列腺癌的重要原因^[17]。

然而,也有学者持相反观点,他们认为癌前病变细胞具有可以逃避和下调宿主免疫防御的能力,从而得以生存和发展。炎症可以通过识别和消除肿瘤特异性的抗原来防止这种免疫逃逸而使得免疫系统维持稳定,从而降低前列腺癌的发病率^[18]。

3 组织学前列腺炎与前列腺癌的关系

现有大部分研究认为,组织学前列腺炎对于前列腺癌的发生发展存在一定影响,但就促进或抑制还存在一定的争论。有一部分学者认为,无论组织学前列腺炎是否导致临床症状,它都可促进前列腺癌的发生发展。有证据表明,前列腺中无症状的感染发生率比较高,可能会促进前列腺因慢性炎症而引起癌变^[19]。GUREL等^[12]发现,穿刺提示前列腺组织炎症的男性患前列腺癌的风险是未患炎症者的1.78倍,这一现象在Gleason评分7~10分的高危前列腺癌患者中更明显,因此他们得出了前列腺组织炎症会增加患前列腺癌风险的结论,并提出了通过减轻前列腺内炎症来降低前列腺癌发病率的假设。MACLENNAN等^[20]的研究同样认为组织学前列腺炎与前列腺癌的发病呈正相关,慢性炎症很可能是前列腺癌的重要危险因素。

但是,也有相当一部分学者不同意此观点。YUN等^[21]进行的另一项相似的研究中,对171例初次活检阴性患者进行再次穿刺,结果发现初始前列腺活检发现组织学炎症的患者再次穿刺活检患前列腺癌的风险较低。MOREIRA等^[14]为了评估前列腺初始活检阴性男性中前列腺组织炎症是否增加了后续患前列腺癌的风险,进行了一项包括6238人的回顾性研究,2年后对这些患者进行再次活检发现,急性和慢性炎症均可降低患前列腺癌的风险,但4年后再次活检发现仅急性炎症可以降低患前列腺癌的风险,而慢性炎症与前列腺癌的发病率无显著关系,此研究认为急性和慢性炎症均与降低患前列腺癌的风险相关,穿刺提示前列腺组织炎症的患者后续检测出前列腺癌的概率降低。类似的结论在其他研究中也得到了验证^[10]。这从一定程度上提示,对于前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)升高但是穿刺仅提示前列腺组织炎症的患者,需要进一步评估以避免不必要的穿刺。

此外,还有一小部分学者认为组织炎症和肿瘤的

发生之间不存在显著关系。在WOLTERS等^[22]的研究中,对前列腺穿刺未发现前列腺癌的121例患者4年后进行再次穿刺,结果发现,无论是急性还是慢性组织炎症,都与再次穿刺的癌症检出率无明显关系。但是,参与这项研究的所有患者都为6针穿刺,可能造成体积较小的肿瘤遗漏,并且此研究纳入的患者数量相对较少,可能缺乏代表性,从而存在一定的偏倚。

4 组织学前列腺炎与PSA的关系

PSA升高的患者在穿刺组织中发现炎症细胞浸润的可能性很大。很多PSA水平处于灰区的患者,前列腺穿刺仅发现前列腺组织炎症,这就导致有学者认为组织学炎症与PSA升高有关^[23]。并且还有学者认为,炎症程度与PSA升高的程度密切相关,随着炎症程度的加重,游离前列腺特异性抗原(free PSA, fPSA)与fPSA/总前列腺特异性抗原(total PSA, tPSA)的水平会随之降低^[24-25]。

但也有学者持相反观点,即前列腺组织炎症对于血清PSA水平的影响不大。同时,炎症对于tPSA及fPSA/tPSA没有明显的影响。VIDAL等^[26]研究发现在没有患前列腺癌的男性中,如果炎症导致前列腺上皮细胞被破坏则会引起PSA升高,但如果炎症未累及前列腺上皮细胞,则前列腺组织炎症与血清PSA水平升高无显著相关性。同时认为,在穿刺未发现癌变的患者中,病理学医师应该报告前列腺上皮细胞损伤情况,以帮助临床医师判断PSA升高的原因。还需要根据组织炎症的严重程度不同建立不同情况下的血清PSA参考值上线,而不能武断地认为前列腺组织炎症造成了PSA水平的升高。

5 前列腺炎与前列腺癌关系的人种差异

不同人种的前列腺癌发病率存在显著差异,亚洲人群的发病率显著低于欧美人和黑种人^[27]。但是,目前还不清楚前列腺炎的临床病史和组织学炎症与前列腺癌风险的关系是否存在人种差异。一项包括210例患者的小型研究(黑种人49例)对行根治性前列腺切除术患者术后的病理组织进行分析,发现黑种人男性的组织学炎症发病率与白种人差异不大^[28]。在另一项7982例患者的研究中发现,相对于白种人和黑种人,亚洲人前列腺组织中存在急性炎症的比例较高(亚洲人为26%,白种人为15%),而不同人种之间慢性组织炎症的发病率没有明显的差别^[26]。有研究表明,穿刺发现急性组织炎症的患者发生前列腺癌的风险较低^[29],鉴于亚洲男性急性前列腺炎比例更高,这可能是亚洲男性前列腺癌发病率较低的原

因。但是 ZLOTTA 等^[30]进行的一项研究(320 例, 亚洲人 100 例)对没有前列腺癌病史的亚洲人和高加索人的前列腺尸检标本进行比较,发现两种人群尽管在生活方式和饮食方面差异巨大,但是急性和慢性组织炎症的发病率并没有显著的区别。另一项包括 574 例(白种人 345 例,黑种人 229 例)患者的对照研究中发现,总体上临床前列腺炎不会增加患前列腺癌的风险,但在美国黑种人群体中,临床前列腺炎会轻微降低患前列腺癌的风险,而在白种人中,临床前列腺炎与前列腺癌风险的关系受组织学前列腺炎、PSA 速率、PSA 检测的频率等复杂因素的影响^[31]。综上所述,人种差异对于临床前列腺炎、前列腺组织炎症及前列腺癌发生发展影响的机制还不明确,有待进一步的研究特别是在亚洲人中的研究来明确。

6 前列腺组织炎症与患前列腺癌风险的关系需明确

越来越多的证据表明,组织炎症通过对免疫应答和肿瘤微环境的调节等方式影响前列腺癌的发生发展^[32]。但是到目前为止,前列腺组织炎症与未来患前列腺癌风险的关系还没有统一的观点。在一项研究中,作者纳入了 25 项研究结果进行 Meta 分析,包括 20 585 例患者,其中 6 641 例患前列腺癌。结果表明,无论是急性还是慢性组织炎症都会导致前列腺癌发病率降低,其中 4 项研究认为急性炎症会降低前列腺癌发病率,15 项研究表明慢性炎症会降低前列腺癌发病率。最终的分析结果显示,前列腺穿刺提示前列腺炎可以降低后续患前列腺癌的风险^[18]。但这只代表了大部分学者的观点,正如上文已提及,也有一部分研究者不同意此观点。造成这种差异的原因可能是大部分研究为回顾性研究,会造成一定的选择偏倚。并且,各研究的穿刺针数不同,同样会对结果造成影响,穿刺针数较少可能会遗漏早期的微小前列腺肿瘤组织,造成前列腺癌的检出率偏低。部分研究未能排除二次或多次穿刺的患者,这些患者因既往穿刺病史,可能导致前列腺组织被破坏,并引发前列腺组织学炎症,使得前列腺炎的检出率升高。而患有前列腺炎的患者,一部分患者存在 PSA 升高或存在下尿路症状,可能会接受更为频繁的穿刺检查,导致前列腺癌的检出率偏高。此外,前列腺活检组织主要取样于前列腺的外周带,因此无法确定前列腺其他区域的情况。并且,由于很多急性炎症同时合并慢性炎症,很少有文献单独讨论急性前列腺炎。鉴于慢性炎症比急性炎症更加常见,现有的研究结果可以认为是慢性炎症研究主导的,也会在一定程度上影响最终的研究结果。未来,还需要进行在中国或亚洲人群中

的大样本研究,以明确前列腺组织炎症与患前列腺癌风险的关系。

在人种方面,亚洲人群前列腺癌的发病率低于欧美人群,有研究提出这是因为亚洲人群前列腺组织炎症中急性的比例高于欧美人群,而急性炎症可以降低患前列腺癌的风险。如果未来的研究能证实这一观点,可以在一定程度上解释亚洲人群前列腺癌发病率较低的原因。目前很多研究是以欧美人群及黑种人为主,针对亚洲人群的研究相对较少,需要进一步在亚洲人群中深入研究以明确组织炎症及前列腺癌的人种区别。

7 总结与展望

总之,尽管目前大部分学者的观点是组织学前列腺炎会降低未来患前列腺癌的风险,但组织炎症在前列腺癌的发病机理中的作用尚不清楚,还需要更大规模控制混杂因素的前瞻性研究以阐明它们之间的关系。同时,前列腺炎会在一定程度上通过破坏前列腺组织等途径,使得血清 PSA 的水平升高。如果穿刺结果提示严重的前列腺炎症,需要慎重评估是否需要二次穿刺。在人种方面,亚洲人群前列腺癌发病率低于西方国家,可能是由炎症的人种差异造成的。未来,我们还需要进一步研究评估组织学炎症的生物学行为及其与前列腺癌发生发展的关系,来指导前列腺癌的预防及治疗。

参考文献:

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] CHEN R, REN S, YIU MK, et al. Prostate cancer in Asia: A collaborative report [J]. Asian J Urol, 2014, 1(1): 15-29.
- [4] CENTER MM, JEMAL A, LORTET-TIEULENT J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates [J]. Eur Urol, 2012, 61(6): 1079-1092.
- [5] KHAN FU, IHSAN AU, KHAN HU, et al. Comprehensive overview of prostatitis [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 1064-1076.
- [6] KRIEGER JN, NYBERG L JR, NICKEL JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis [J]. JAMA, 1999, 282(3): 236-237.

(下转每 658 页)