




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ARTICLE DE REVUE

Inflammation et hyperplasie bénigne de la prostate : cause ou conséquence ?

Inflammation and benign prostatic hyperplasia: Cause or consequence?

G. Robert^{a,b,*,c}, M. Salagierski^d,
J.A. Schalken^a, A. de La Taille^b

^a Département d'urologie, CHU Radboud, Nijmegen, Pays-Bas

^b Inserm U955 Eq07, Créteil, France

^c Département d'urologie, CHU de Bordeaux, université Bordeaux-2 Victor-Segalen, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

^d Département d'urologie, CHU de Lodz, Lodz, Pologne

Reçu le 16 janvier 2010 ; accepté le 26 mars 2010

MOTS CLÉS

Hyperplasie bénigne
de la prostate ;
Cancer de la
prostate ;
Inflammation ;
Facteur de risque

Résumé

Introduction et objectifs. — Alors que l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est la pathologie la plus fréquente de l'homme âgé, peu de facteurs de risque ont clairement été établis. Récemment, l'inflammation prostatique est apparue comme une piste intéressante. L'objectif de cet article est de présenter les principaux travaux scientifiques qui étudient le rôle de l'inflammation dans le développement et l'évolution de l'HBP.

Matériel et méthode. — Les articles traitant du rôle de l'inflammation dans l'HBP ont été identifiés grâce à la base de données PubMed et sélectionnés en fonction de leur intérêt scientifique. *Résultats.* — Plusieurs études cliniques ont mis en évidence une association entre l'inflammation et l'HBP sans qu'il soit possible de conclure qu'il s'agissait d'un facteur de risque ou d'un épiphénomène. Des cellules inflammatoires ont été mises en évidence en grand nombre au sein du tissu prostatique de l'homme adulte. Elles sécrètent de grandes quantités de cytokines qui interagissent avec le tissu prostatique environnant, provoquant une accélération de leur croissance et recrutant d'autres cellules inflammatoires. Mais les cellules prostatiques sont elles-mêmes capables de sécréter des médiateurs de l'inflammation, de stimuler leur propre croissance et de recruter des cellules inflammatoires. Une fois le processus engagé, il semble que l'inflammation puisse échapper aux mécanismes de rétrocontrôle et provoquer une augmentation du volume de la prostate.

Conclusion. — L'HBP est une pathologie multifactorielle mais l'inflammation prostatique chronique a été mise en évidence comme l'un des mécanismes importants de son développement.
© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gregoire.robert@chu-bordeaux.fr (G. Robert).

KEYWORDS

Benign prostatic hyperplasia;
Prostate cancer;
Inflammation;
Risk factor

Summary

Introduction and objectives. — Although benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most frequent disease in elderly men, only a few predictive factors have been clearly identified. Recently, chronic prostatic inflammation has emerged as one of them. This review aims at describing the scientific proof of a relationship between chronic prostatic inflammation and BPH.

Material and method. — Searching in the PubMed database identified clinical studies and basic research experiments in relation with the role of inflammation in BPH.

Results. — Large clinical studies recently highlighted a relationship between chronic prostatic inflammation and prostate volume or urinary symptoms. Microscopic studies also found numerous inflammatory cells infiltrating BPH tissues. Immune cells are releasing cytokines and growth factors to modulate the immune response but evidences are also showing that they are promoting the epithelial and stromal prostatic cells growth. Moreover, prostatic cells by themselves are able to secrete inflammatory mediators and finally to stimulate their own growth. Once the vicious circle has started, it appears that feedback controls can be overwhelmed and that prostate volume progressively increases.

Conclusion. — BPH is a complex disease but chronic prostatic inflammation is one of the mechanisms leading to prostatic enlargement and urinary symptoms.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction et objectifs

L'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est caractérisée par une augmentation progressive du volume prostatique associée à des troubles du bas appareil urinaire (TUBA). Avant l'âge de 40 ans, c'est une pathologie peu fréquente. En revanche, à partir de 50 ans, environ 50 % des hommes présentent des TUBA en rapport avec une HBP. Ce pourcentage augmente ensuite progressivement d'environ 10 % par an jusqu'à concerner environ 80 % des hommes âgés de 80 ans [1–3].

Malgré une incidence élevée et un impact important en termes de dépenses de santé, nous n'avons que peu d'explications sur les origines de cette pathologie. Le principal facteur de risque connu reste l'âge du patient, mais celui-ci ne permet pas à lui seul d'expliquer les raisons de l'apparition d'une HBP [4]. Plusieurs autres facteurs ont donc été étudiés comme certaines perturbations hormonales liées à l'âge, le syndrome métabolique ou l'inflammation prostatique.

La présence d'une inflammation prostatique a en particulier été identifiée comme un facteur de progression de la maladie dans deux études cliniques de grande importance : les études MTOPS et REDUCE [5,6]. Depuis lors, plusieurs équipes se sont intéressées à ce facteur, rencontré de manière très fréquente dans l'HBP et pouvant jouer un rôle central dans sa physiopathologie.

Cette revue de la littérature a pour objectif de faire l'état des lieux des connaissances actuelles sur le rôle de l'inflammation prostatique dans l'apparition ou la progression d'une HBP, à la fois du point de vue de la recherche clinique mais également de la recherche fondamentale.

Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature scientifique a été effectuée à partir de la base de données PubMed.

Les mots clefs utilisés étaient : benign prostatic hyperplasia, inflammation, cytokines, chemokines et lymphocytes. Tous les articles jugés pertinents ont été analysés ainsi que les articles cités en référence. Aucune limite de temps n'a été fixée pour cette recherche bibliographique, mais cette revue s'est limitée à 25 articles cités en référence dont une dizaine ont été présentés de manière plus approfondie.

Quelles sont les données cliniques qui ont établi un lien entre l'inflammation et l'HBP ?

La présence d'un infiltrat inflammatoire au sein du tissu prostatique a depuis longtemps été identifiée par les anatomopathologistes. Elle a été observée sur la plupart des pièces opératoires mais également sur un grand nombre de biopsies prostatiques sans qu'une attention particulière ne lui soit accordée. Dans la grande majorité des cas, les patients présentant des signes histologiques d'inflammation prostatique n'avaient en effet aucun symptôme ni aucun antécédent particulier [7,8].

En réalité, des cellules immunitaires ont été mises en évidence au sein du tissu prostatique dès la 12^e semaine de gestation [9]. Par la suite, leur nombre semble ne pas cesser d'augmenter jusqu'à l'âge adulte où elles pourraient favoriser le développement de certaines pathologies prostatiques.

Les études prospectives MTOPS et REDUCE

En 2005, l'étude MTOPS a été la première étude prospective à mettre en évidence un lien statistique entre l'inflammation prostatique et l'HBP [6]. Cette étude était basée sur des biopsies de prostate réalisées chez 1197 patients suivis pour une HBP symptomatique et mettait en évidence une inflammation prostatique chronique dans 45 % des cas et aiguë dans 3 % des cas. Par rap-

port aux hommes sans inflammation, les hommes avec inflammation étaient significativement plus vieux (64 versus 62,8 ans, $p=0,001$), avaient une prostate plus volumineuse (41,1 versus 36,8 ml, $p=0,0002$) et avaient un niveau de PSA sérique plus élevé (3,3 versus 2,5 ng/ml, $p<0,0001$). En outre, le risque de rétention aiguë d'urine était significativement plus élevé en présence d'inflammation (2,4% versus 0,6%, $p=0,011$) et l'évolution symptomatique plus fréquente (21% versus 13,2%; $p=0,083$). En revanche, le score International Prostate Symptom Score (IPSS) moyen, le score de qualité de vie et le débit urinaire maximal étaient similaires dans les deux groupes de patients.

Une autre étude prospective plus récente vient de confirmer cette association : l'étude REDUCE [5]. Cette étude, avait pour objectif principal l'étude de la chimio-prévention du cancer de la prostate par inhibiteur de la 5alpha réductase. Mais les auteurs ont également choisi d'étudier spécifiquement l'inflammation prostatique qui faisait partie des objectifs secondaires. Les 8824 patients de l'étude étaient âgés de 50 à 75 ans, avaient un PSA sérique de 2,5 à 10 ng/ml et un score IPSS moyen de 8,7. Un antécédent de prostatite aiguë ou chronique dans les six mois précédant l'étude était un critère d'exclusion. L'évaluation de l'inflammation prostatique a été effectuée selon une méthodologie très stricte sur la base des biopsies prostatiques réalisées à tous les patients. Les auteurs ont ainsi rapporté 77,6% d'inflammation chronique. Cette inflammation était associée à un volume prostatique plus important (46,5 versus 43,4; $p<0,0001$) et à un score IPSS plus élevé (8,8 versus 8,2; $p<0,0001$) notamment dans sa composante irritative (4,3 versus 4,1; $p<0,0001$). De plus, l'intensité de l'infiltrat inflammatoire était corrélée à l'IPSS (coefficient de corrélation 0,057, $p<0,001$).

Autres études cliniques rétrospectives

Di Silverio et al. ont également mis en évidence ce lien lors d'une étude rétrospective qui est intéressante en raison du grand nombre de patients qui y ont été inclus. L'étude portait sur 3942 patients traités chirurgicalement pour une HBP symptomatique [10]. L'inflammation prostatique était étudiée de manière systématique sur les pièces opératoires et gradée selon sa sévérité. Dans 43% des cas, une inflammation chronique était mise en évidence. La présence d'un infiltrat inflammatoire était liée à l'âge et au volume de la prostate : 61% des prostatites de 80 à 89 ml avaient des signes d'inflammation chronique, contre seulement 8,5% des prostatites de 30 à 39 ml ($p<0,001$).

Dans notre expérience récente, 282 patients ayant une HBP symptomatique traitée chirurgicalement ont pu être étudiés [11]. Là encore, une association entre le niveau d'inflammation prostatique, le volume prostatique et le score IPSS a été mise en évidence. Le volume prostatique moyen était plus important en cas d'inflammation sévère (77 versus 62 ml; $p=0,002$) et le score IPSS également (21 versus 12; $p=0,02$).

Toutes ces études cliniques (Tableau 1) ont confirmé l'existence d'un lien statistique entre l'inflammation prostatique et l'HBP. Mais l'inflammation est-elle un véritable facteur de risque ou n'est-elle qu'une conséquence d'une obstruction urinaire chronique? Les données cliniques ne permettent pas de répondre à cette question et il est pour

cela nécessaire de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui entrent en jeu.

Comment fonctionnent les interactions entre les cellules inflammatoires et les cellules prostatiques ?

L'infiltrat inflammatoire prostatique a été étudié en détail. Des cellules immunitaires ont été mises en évidence chez plus de 50% des patients présentant une HBP; les lymphocytes T constituaient la majorité de cet infiltrat inflammatoire mais de nombreuses cellules présentatrices d'antigènes étaient également mises en évidence [11,12]. Des interactions entre ces cellules immunitaires activées et les cellules prostatiques épithéliales (glandes) et stromales (tissu conjonctif) ont été suggérées et étudiées par plusieurs équipes pour tenter de comprendre les mécanismes et les voies moléculaires impliquées.

Les médiateurs de l'inflammation stimulent la croissance des cellules prostatiques

Kramer et al. ont mis en évidence que des cellules immunitaires pouvaient stimuler la croissance des cellules prostatiques [13]. Les tissus d'HBP contenaient d'importants infiltrats de lymphocytes T, de lymphocytes B et de macrophages activés de manière chronique. Ces infiltrats inflammatoires étaient alors capables de libérer de grandes quantités de cytokines (IL-2, IFN- γ , et TGF- β) qui pouvaient à leur tour induire une croissance des cellules prostatiques principalement stromales mais aussi épithéliales.

Ce n'est qu'un des multiples exemples d'interactions possibles entre les cellules prostatiques et les cellules inflammatoires. En réalité, la plupart des médiateurs de l'inflammation ont été capables de stimuler la croissance des cellules prostatiques en culture et donc d'entraîner une augmentation du volume de la prostate [14,15].

Les cellules prostatiques sécrètent des médiateurs de l'inflammation

Mais les cellules prostatiques sont elles-mêmes capables de sécréter des cytokines et de recruter des cellules inflammatoires. Des *toll-like receptors* (TLR) ont en effet été identifiés sur les cellules prostatiques [16]. Les TLR sont des récepteurs capables de reconnaître des agents pathogènes comme des bactéries ou des virus. Ils sont généralement observés sur les cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages ou les lymphocytes B. Une fois leurs TLR activés, les cellules épithéliales et stromales prostatiques étaient en réalité capables de sécréter certaines cytokines comme l'IL-1 ou l'IL-15 [17]. Elles stimulaient alors elles-mêmes la croissance des cellules environnantes et le recrutement de cellules inflammatoires.

De la même manière, Fujita et al. ont étudié une autre cytokine appelée CCL2 et connue pour être un puissant facteur chimiotactique macrophagique [18]. Cette cytokine était sécrétée en grande quantité par les cellules stromales et en moindre quantité par les cellules épithéliales. En culture, le CCL2 sécrété par les cellules stromales permet-

Tableau 1 Principales études anatomopathologiques établissant un lien entre l'inflammation prostatique et l'hyperplasie bénigne de la prostate.

	Matériel	Méthode	Inflammation		Âge		PSA		Volume		IPSS		RAU	
			Type	%	An	p	ng/ml	p	ml	p	Total	p	%	p
Robert et al., 2009 [10]	HBP traitée chirurgicalement n = 227	Étude rétrospective observationnelle Tissue micro array, immunohistochimie	Importante Absente ou faible	77 23	70 70	NS	10,6 9,8	NS	75 64	0,02	21 12	0,02	38 49	NS
Di Silverio et al., 2003 [9]	HBP traitée chirurgicalement n = 3942	Étude rétrospective observationnelle Pièces opératoires, coloration standard	Chronique Absente	43,1 56,9		NS	5,2 5,1	NS	OR = 4,42 p < 0,001					
Roehrborn et al., 2005 [5]	HBP sous ttt médical MTOPS n = 1197	Étude prospective randomisée contrôlée Biopsies prostatiques, coloration standard	Aiguë ou chronique Pas d'inflammation	45,4 54,6	64 62,8	0,001	3,3 2,5	< 0,005	41,1 36,8	< 0,005			2,4 0,6	0,01
Nickel et al., 2008 [15]	Patients à risque de CaP sous ttt médical REDUCE n = 8824	Étude prospective randomisée contrôlée Biopsies prostatiques, coloration standard	Chronique Pas d'inflammation	77,6 21,6	62,9 62,3	< 0,005	5,9 6,0	0,002	46,5 43,4	< 0,005	8,8 8,2	< 0,005		

HBP : hyperplasie bénigne de la prostate ; ttt : traitement ; CaP : cancer de la prostate ; PSA : prostate specific antigen ; IPSS : International Prostate Symptom Score ; RAU : rétention aiguë d'urines.

taut d'accélérer la prolifération des cellules épithéliales. Par ailleurs, l'adjonction d'autres facteurs pro-inflammatoires comme l'IFN- γ conduisait également à une augmentation de la production de CCL2 renforçant par là même leur pouvoir chimiotactique et leur vitesse de division.

L'inflammation chronique a également été soupçonnée de favoriser le développement de certains cancers. La CCL2 pourrait d'ailleurs également avoir des capacités chimiotactiques et prolifératives sur les cellules cancéreuses puisqu'elle a été capable d'activer certains mécanismes de survie cellulaire par l'intermédiaire de la voie moléculaire PI3K/AKT [19]. Une hypersécrétion de CCL2 pourrait ainsi être à l'origine d'un micro-environnement favorable au développement du cancer de la prostate.

Comment peut-on expliquer les mécanismes physiopathologiques ?

Les facteurs déclenchant de l'inflammation prostatique

Il existe deux hypothèses principales permettant d'expliquer l'apparition de cellules inflammatoires au sein de la glande prostatique : une réaction immunitaire vis-à-vis d'agents pathogènes infectant le tractus urogénital (bactéries, virus) ou une réaction auto-immune vis-à-vis d'agents immunogènes endogènes (spermatozoïdes, cristaux urinaires). Des arguments solides ont permis d'étayer chacune de ces théories.

La première hypothèse concerne l'origine infectieuse de l'inflammation chronique. Des agents viraux et bactériens ont été détectés dans les échantillons d'HBP et ont été associés à des lésions inflammatoires chroniques [20,21]. Des traces d'*Escherichia coli* pourraient ainsi être mises en évidence dans 5 à 44% des résections endoscopiques de prostate selon les auteurs. Par ailleurs, dans une étude épidémiologique américaine portant sur plus de 7000 hommes de plus de 35 ans, des corrélations entre les sérologies virales et les troubles urinaires des hommes interrogés ont été mises en évidence [22]. Les virus les plus souvent associés aux troubles urinaires étaient l'HCV (OR = 11,7), l'HPV-16 (OR = 5,6) et l'HHV-8 (OR = 4). Devant la fréquence très importante de ces infections bactériennes et virales sexuellement transmissibles, il est logique d'imaginer qu'elles puissent être responsables d'une réaction immunitaire chronique du tractus urogénital et en particulier de la glande prostatique.

La seconde hypothèse concerne l'auto-immunité. Les sécrétions prostatiques contenues dans le liquide séminal sont connues pour avoir une forte activité protéolytique participant à la défense du tractus urogénital contre de nombreux agents pathogènes. Malheureusement, lorsqu'une lésion épithéliale se produit, ces sécrétions protéolytiques peuvent entrer en contact avec le tissu conjonctif et contribuer à le dégrader. Il existerait alors des possibilités d'interaction directe entre les composants du liquide séminal (spermatozoïdes et autres immunogènes) et les cellules immunitaires. Certains auteurs ont même évoqué la possibilité que le PSA contenu dans le liquide séminal puisse agir comme un antigène et être à l'origine d'une réaction immu-

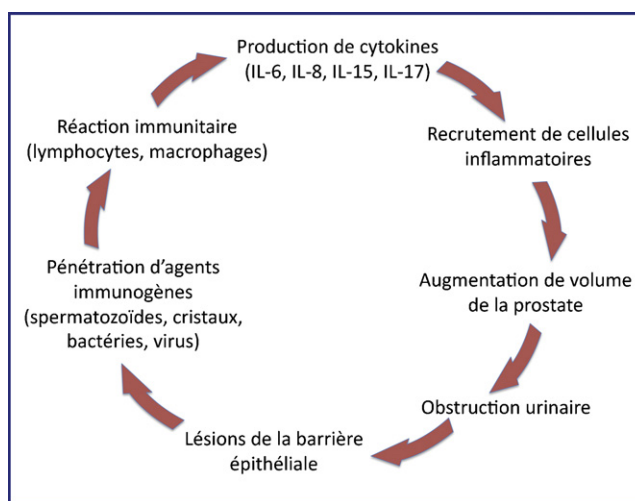


Figure 1. Causes et conséquences d'une inflammation prostatique chronique.

nitaire [23]. C'est le début d'une réaction auto-immune susceptible d'échapper aux mécanismes de rétrocontrôle existants [24].

Le cercle vicieux de l'inflammation prostatique chronique

Ne pouvant que très difficilement agir sur ces facteurs déclenchant, se concentrer sur la cause de l'inflammation prostatique n'a pas véritablement d'utilité clinique. En revanche, il est intéressant de tenter de comprendre le mécanisme par lequel la glande prostatique se retrouve impliquée une fois cette réaction inflammatoire locale enclenchée.

Quelle que soit l'origine de la stimulation antigénique (auto-immune ou pathogène), plusieurs auteurs ont mis en évidence que les cellules épithéliales prostatiques et les cellules immunitaires réagissent en sécrétant certaines cytokines pro inflammatoires [16–18]. Ces cytokines permettent le recrutement d'autres cellules inflammatoires, mais stimulent également la croissance des cellules épithéliales et stromales prostatiques par des phénomènes autocrines et paracrines [25]. Il en résulte une augmentation de taille de la glande prostatique et donc une augmentation de l'obstruction urinaire. À son tour, l'obstruction favorise l'infection et les lésions épithéliales [14]. La glande prostatique est alors entraînée dans un cercle vicieux qui conduit au développement d'une HBP et à l'augmentation des phénomènes inflammatoires chroniques (Fig. 1).

Conclusion

L'HBP est une pathologie multifactorielle dont le principal facteur de risque reste l'âge du patient. Néanmoins, de nombreuses données récentes ont confirmé le rôle des cellules inflammatoires et des médiateurs de l'inflammation dans son développement. Une fois le processus engagé, l'inflammation chronique était capable de s'auto entretenir et de conduire à une augmentation progressive du volume prostatique. Les recherches se poursuivent pour confirmer le

rôle de l'inflammation chronique dans l'HBP mais également étudier son influence sur la carcinogénèse et les différentes possibilités thérapeutiques.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Remerciements

Le Dr Grégoire Robert a reçu une bourse d'étude de l'Association française d'urologie (AFU) et de l'European Urological Association (EAU) EUSP/scholarship S-03-2009 pour ses travaux de recherche sur le rôle de l'inflammation dans l'hyperplasie bénigne de la prostate.

Références

- [1] Costa P, Ben Naoum K, Boukaram M, Wagner L, Louis JF. Hyperplasie bénigne de la prostate (HBP): prévalence en médecine générale et attitude pratique des médecins généralistes français. Résultats d'une étude réalisée auprès de 17. 953 patients. *Prog Urol* 2004;14:33–9.
- [2] Irani J, Brown C, Van der Meulen J, Emberton M. Comparaison internationale de recommandations pour la prise en charge de l'hypertrophie bénigne de la prostate: utilisation d'un instrument générique validé. *Prog Urol* 2004;14:29–32.
- [3] Garraway WM, Collins GN, Lee RJ. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet* 1991;338:469–71.
- [4] Kok ET, Schouten BW, Bohnen AM, Groeneveld FP, Thomas S, Bosch JL. Risk factors for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in a community based population of healthy aging men: the Krimpen Study. *J Urol* 2009;181:710–6.
- [5] Nickel JC, Roehrborn CG, O'Leary MP, Bostwick DG, Somerville MC, Rittmaster RS. The relationship between prostate inflammation and lower urinary tract symptoms: Examination of Baseline Data from the REDUCE Trial. *Eur Urol* 2008;54:1379–84.
- [6] Roehrborn CG, Kaplan SA, Noble WD, Lucia MS, Slawin KM, McVary KT. The impact of acute or chronic inflammation in baseline biopsy on the risk of clinical progression of BPE: Results from the MTOPS study. *AUA Meeting* 2005.
- [7] Kohonen PW, Drach GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755–60.
- [8] Nickel JC, Downey J, Young I, Boag S. Asymptomatic inflammation and/or infection in benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 1999;84:976–81.
- [9] Bierhoff E, Walljasper U, Hofmann D, Vogel J, Wernert N, Pfeifer U. Morphological analogies of fetal prostate stroma and stromal nodules in BPH. *Prostate* 1997;31:234–40.
- [10] Di Silverio F, Gentile V, De Matteis A, et al. Distribution of inflammation, pre-malignant lesions, incidental carcinoma in histologically confirmed benign prostatic hyperplasia: a retrospective analysis. *Eur Urol* 2003;43:164–75.
- [11] Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis. *Prostate* 2009;69:1774–80.
- [12] Theyer G, Kramer G, Assmann I, et al. Phenotypic characterization of infiltrating leukocytes in benign prostatic hyperplasia. *Lab Invest* 1992;66:96–107.
- [13] Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 2002;52:43–58.
- [14] Kramer G, Mitteregger D, Marberger M. Is benign prostatic hyperplasia (BPH) an immune inflammatory disease? *Eur Urol* 2007;51:1202–16.
- [15] Nickel JC. Inflammation and benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2008;35:109–15 [vii].
- [16] Kundu SD, Lee C, Billips BK, et al. The toll-like receptor pathway: a novel mechanism of infection-induced carcinogenesis of prostate epithelial cells. *Prostate* 2008;68:223–9.
- [17] König JE, Senge T, Allhoff EP, König W. Analysis of the inflammatory network in benign prostate hyperplasia and prostate cancer. *Prostate* 2004;58:121–9.
- [18] Fujita K, Ewing CM, Getzenberg RH, Parsons JK, Isaacs WB, Pavlovich CP. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) is associated with prostatic growth dysregulation and benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2009 [Epub].
- [19] Zhang J, Patel L, Pienta KJ. CC chemokine ligand 2 (CCL2) promotes prostate cancer tumorigenesis and metastasis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 [Epub].
- [20] Gorelick JI, Senterfit LB, Vaughan Jr ED. Quantitative bacterial tissue cultures from 209 prostatectomy specimens: findings and implications. *J Urol* 1988;139:57–60.
- [21] 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;163:127–30.
- [22] Sutcliffe S, Rohrmann S, Giovannucci E, et al. Viral infections and lower urinary tract symptoms in the third national health and nutrition examination survey. *J Urol* 2007;178:2181–5.
- [23] Ponniah S, Arah I, Alexander RB. PSA is a candidate self-antigen in autoimmune chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Prostate* 2000;44:49–54.
- [24] Steiner GE, Stix U, Handisurya A, et al. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 2003;83:1131–46.
- [25] McDowell KL, Begley LA, Mor-Vaknin N, Markovitz DM, Macoska JA. Leukocytic promotion of prostate cellular proliferation. *Prostate* 2010;70:377–89.