

## 전립선의 염증반응과 전립선특이항원의 변화

조인창, 민승기

국립경찰병원 비뇨기과

### Inflammation of Prostate and Prostate-Specific Antigen

In-Chang Cho, Seung Ki Min

Department of Urology, National Police Hospital, Seoul, Korea

Noncancerous conditions (e.g., benign prostatic hyperplasia and prostatitis) can elevate serum prostate-specific antigen (PSA) levels, limiting the specificity of PSA screening for prostate cancer. In recent years, several studies have also demonstrated a relationship between chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and increased PSA levels. However, in asymptomatic patients, routine screening for this diagnosis is not performed before transrectal biopsy to rule out prostate cancer. These asymptomatic men with elevated PSA levels frequently show evidence of inflammation when their expressed prostatic secretions are examined, or on their prostate biopsy specimens. This raises the problem of appropriate evaluation in the presence of chronic prostatitis and elevated PSA levels not only in prostate cancer screening programs, but also in cancer-negative biopsy findings. Thus, there has been investigation into ways to decrease the confounding from inflammation, including repeat PSA measurements after a period of observation or a course of empiric antibiotics. This article reviews the evidence regarding elevations in PSA due to prostatitis and describes the controversy over the optimal approach to reduce its confounding impact on prostate cancer screening. Nowadays, it appears that in patients with prostatic inflammation and increased PSA, an antimicrobial regimen may provide more acceptable initial treatment than proceeding directly to prostate biopsy. Additional evidence is necessary in the form of a randomized clinical trial in which all patients undergo biopsy, regardless of the PSA response to antibiotic or placebo.

**Received:** 3 March, 2014

**Revised:** 19 March, 2014

**Accepted:** 19 March, 2014

**Keywords:** Prostatitis; Prostate-specific antigen; Prostatic neoplasms

Copyright © 2015, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.



This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Correspondence to:** Seung Ki Min

**id** <http://orcid.org/0000-0002-9638-9668>

Department of Urology, National Police Hospital, 123

Songji-ro, Songpa-gu, Seoul 138-708, Korea

Tel: +82-2-3400-1263, Fax: +82-2-431-3192

E-mail: drmsk@korea.com

## 서 론

전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)은 gamma-seminoprotein 또는 kallikrein-3로 알려진 당단백이며, 이는

kallikrein 연관 소화효소의 일종으로 전립선의 상피세포에서 유래되었다. 전립선특이항원은 사정액으로 분비되며, 정액을 액화시켜 정자가 응집되는 것을 막아 정자가 마음껏 헤엄쳐 나갈 수 있도록 역할을 한다.<sup>1</sup> 전립선특이항원은 건강한

전립선을 가진 남성의 혈청에는 극소량으로 존재하고 있으나, 전립선암이나 기타 전립선 질환 존재 시 때때로 상승한다.<sup>2</sup>

1980년대 후반 전립선특이항원 검사의 도입으로 전립선암에 대한 선별은 크게 발전하였으며, 전립선 조직검사의 시행 건수와 전립선암의 발병률은 크게 증가하였다.<sup>3,6</sup> 직장수지검사가 아직은 전립선암의 진단에 있어서 중요한 도구로 활용되고 있지만 전립선특이항원의 도입으로 그 가치는 하락하고 있는 것으로 보인다. 지난 수십 년간의 자료를 살펴보면 전립선 조직검사를 시행하게 되는 원인은 직장수지검사 이상으로 인한 경우는 확연히 감소하고 있고, 전립선특이항원 수치 상승으로 인한 경우는 증가하고 있다.<sup>7</sup> 이 같은 현상은 전립선암의 진단이 직장수지검사보다는 전립선특이항원에 더욱 의존하고 있다는 것을 의미한다. 그러나 직장수지검사 소견이 정상이며 전립선특이항원만 상승되어 있는 환자에 전립선조직검사를 시행하였을 때, 전립선암 진단율이 30-40% 정도라는 사실과 전립선비대증이나 전립선염 등의 양성 질환의 비율이 높다는 사실은 전립선특이항원의 진단적 한계를 보여주었다.<sup>7,11</sup>

전립선특이항원 수치가 상승될 수 있는 원인들은 여러 가지가 있으나 실제로 일반 인구군에서 전립선특이항원 수치 상승이 나타나는 경우는 드물다. 따라서 전립선암의 선별을 위한 전립선특이항원 선별검사의 임상적 지침은 굉장히 다양하며, 검사로 인한 이득과 과잉진단에 따른 과잉치료의 위험을 고려할 때, 선별검사의 균형감을 유지하기는 어려운 면이 있다.<sup>12</sup> 미국의 Food and Drug Administration은 전립선특이항원 검사를 50세 이상 남성의 선별검사로 승인하였다. 반면, 영국의 National Health Service에서는 전립선특이항원 검사를 권하지 않으며, 주치의의 의견에 따라 선별적으로 시행하도록 하고 있다. US Preventive Services Task Force는 전립선특이항원을 통한 전립선암 선별검사에 대해 전립선특이 사망을 약간 감소 또는 거의 감소시키지 않으며, 검사 및 치료로 인한 위험(위양성에 대한 두려움, 통증, 패혈증 등)에 노출될 수 있어 그 이득이 예상되는 위험을 넘어서지 않는다고 결론지었다. 하지만 미국에서의 조사에 따르면 전립선암이 진단된 환자의 약 90%는 적극적 치료를 하기로 결정해왔으며, 1,000명의 전립선특이항원 선별검사를 받은 사람 중 29명이 발기부전, 18명이 요실금, 2명이 심각한 심혈관계 부작용, 1명이 심부정맥 혈전증, 1명이 수술관련 사망을 경험하는 등 치료로 인한 부작용을 경험하였다고 한다.<sup>13</sup>

현재 세계적으로 가장 널리 이용되는 전립선특이항원 검사의 참고치는 4 ng/ml이다.<sup>14</sup> 미국의 전립선암 선별 연구에 따르면 90% 이상의 중장년 남성은 4 ng/ml 미만의 전립선특이항원 수치를 나타내었으며, 40대, 50대, 60대, 70대의 전립선특이항원 수치의 중위값은 각각 0.7, 0.9, 1.3, 1.7 ng/ml로 보고되었다.<sup>15</sup>

조직학적인 전립선염은 임상적으로 전립선염의 증상이 없

는 환자들의 병리조직에서 발견되는 소견이다. 급성 전립선염 뿐만 아니라 임상증상이 없는 전립선의 염증 반응에서도 전립선특이항원 수치가 상승된다는 보고들은 많다.<sup>16-19</sup> 또한, 만성 전립선염 환자의 항생제 치료 시 전립선특이항원 수치가 감소하는 현상은 수차례 보고된 바 있어 항생제나 항염증제의 사용이 불필요한 전립선 생검을 줄여줄 수도 있을 것으로 생각된다.<sup>18,20,21</sup> 따라서 임상증상이 없으나 전립선특이항원 수치가 상승되어 있고 직장수지검사상 정상 소견을 보이는 환자에서 만성 전립선염을 찾아내어야 하는지, 찾아내는 방법은 무엇인지, 적절한 관리는 무엇인지에 대해 논란이 많다. 이에 저자들은 전립선의 염증과 전립선특이항원의 의미와 치료에 대한 최신 지견을 논해 보고자 한다.

## 본 론

### 1. 전립선염의 병리와 전립선특이항원

우리가 전립선비대증이나 전립선암 환자를 진료할 때, 필수적으로 시행하고 있는 전립선특이항원은 여러 가지 측면에서 매우 유용한 검사이다. 하지만 전립선특이항원 수치의 제한적인 민감도와 특이도로 인해, 상승된 전립선특이항원의 진단적 가치를 높이기 위해서 그 동안 많은 개념들이 도입되어 왔다. 대표적인 예가 유리형 전립선특이항원비율(percent free PSA, %fPSA), PSA 밀도(PSA density, PSAD), 그리고 PSA 속도(PSA velocity)라고 하겠다.<sup>22</sup> 그렇지만 이들 역시 전립선암과 전립선의 양성질환의 감별에 대한 정확한 진단법으로 한계가 있으며, 양성질환 중에서도 심한 전립선비대 및 배뇨장애로 인한 이상 소견과 전립선염증에 의한 이상 소견들을 감별해 내기도 어렵다. 또한 전립선암 환자의 치료 지연 문제와 전립선염 환자에서 우선적인 항생제 치료에 따른 반응을 정확히 예측하기 불가능하다는 단점이 있다. 따라서 실제 임상에서 환자에게 일반적으로 적용하기에는 한계가 있다.

실제 환자 진료에서 보면, 전립선염 증상이 없는 전립선암 환자 또는 전립선비대증 환자의 전립선 생검 조직이나 전립선 절제술 후 조직에서 염증 소견이 나타나는 경우는 흔하다.<sup>23</sup> 여러 연구에서 무증상 전립선염 환자의 전립선특이항원 수치와 조직학적 염증소견의 관계에 대해 규명하고자 하였으나, 신빙성 있는 대규모, 전향적 연구는 부족한 상태이다.<sup>24-29</sup>

이전의 연구들에서 여러 저자들은 무증상 전립선염 환자에서 전립선 내의 염증의 강도 또는 범위와 전립선특이항원 수치가 연관성이 있는지에 대해 관심을 가지고 있었다. 많은 결과들은 전립선 내의 염증 강도 또는 범위가 전립선특이항원 수치와 연관이 있을 것이라는 가설을 뒷받침 하였다. 그 중 하나의 연구 결과를 보면, Kandirali 등<sup>30</sup>이 전립선특이항원 수치가 4 ng/ml 이상인 무증상 환자 260명에 대해 전립선 생검을 시행하였다. 객관적인 결과를 위해 현미경 소견에

따라 염증의 정도를 다섯 단계(1단계: 염증세포가 전립선 기질에 산포되어 있음, 2단계: 작은 선조직 주변으로 결절성 림프구 침윤이 관찰됨, 3단계: 큰 염증 구역이 관찰됨, 4단계: 전립선상피에 림프구가 산포되어 침윤함, 5단계: 비대한 림프구 침윤과 함께 중심부에 선조직의 파괴가 관찰됨)로 분류하고, 염증의 강도와 범위의 의미에 대해 분석하였다. 염증의 강도는 전립선특이항원 수치( $r=0.861$ ,  $p<0.001$ ) 및 PSA ( $r=0.341$ ,  $p=0.001$ )와 양의 상관관계를 보였으며, %fPSA ( $r=-0.289$ ,  $p=0.03$ )와는 음의 상관관계를 보였다. 또한, 각 단계별로 평균 전립선특이항원 수치는 차이를 나타내었다( $p=0.001$ ). 염증의 범위에 대해서도 비슷한 결과를 얻었는데, 전립선특이항원 수치 ( $r=0.423$ ,  $p<0.001$ ) 및 PSA ( $r=0.319$ ,  $p=0.001$ )와 양의 상관관계를 보였으며, %fPSA ( $r=-0.268$ ,  $p=0.01$ )와는 음의 상관관계를 보였다. 염증의 범위 별 평균 전립선특이항원 수치 또한 통계적으로 의미 있는 차이를 나타내었다( $p=0.001$ ).

## 2. 증상 정도와 전립선특이항원

임상적으로 증상이 있는 전립선염 또는 전립선암 환자에 있어서 증상 정도와 전립선특이항원의 관계에 대한 보고는 매우 드물다. 증상이 심할수록 전립선특이항원 수치가 높을 것이라는 가설을 바탕으로 한 연구 결과들이 있는데, 일본인 3,511명을 대상으로 한 연구에서 219명(6.2%)이 4 ng/ml 이상의 전립선특이항원 수치를 보였으며, 국제 전립선증상 점수 (International Prostate Symptom Score)가 8-35점인 환자들이 0-7점인 환자들에 비해 전립선특이항원 수치가 4 ng/ml 이상인 경우가 많았다고 보고하였다.<sup>31</sup> 그러나 전립선특이항원 수치 4 ng/ml 이상인 환자들에 대해 전립선 생검을 시행한 결과, 증상점수표를 기준으로 나눈 두 군의 암 진단율에는 차이가 없었다.<sup>31</sup> 국내에서도 전립선특이항원 수치 20 ng/ml 이하의 환자들에 대한 증상 정도와 전립선암의 발견율에 대한 연구가 있었는데, 전립선증상점수가 11점 이상인 환자들 이 나이가 더 많고, 전립선특이항원 수치가 높으며, 전립선의 크기가 컸다고 한다.<sup>32</sup> 사실상 이와 같이 증상 정도와 전립선특이항원 수치에 대한 연구는 증상 정도와 전립선암의 발견율에 대한 연구 도중 나타난 한 단면일 뿐 전립선염 환자를 대상으로 설계된 연구가 아니었으므로 결과 분석에 있어서 한계가 있다고 하겠다.

## 3. 항생제 치료에 대한 반응과 전립선특이항원

무증상 전립선염이 전립선특이항원을 이용한 전립선암의 선별에 있어서 교란변수로 작용하고 있다는 사실로 많은 연구자들이 단기간의 항생제 사용에 대한 고민을 하게 되었다. 단기간의 항생제 적용으로 전립선염이 의심되는 환자들의 전립선특이항원 수치가 감소한다면, 나아가 잠재적으로 불필요한 전립선 생검을 피할 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

Faydaci 등<sup>33</sup>은 전립선특이항원 수치가 2.5 ng/ml 이상인 환자들의 항생제 투여 전후에 국제전립선증상점수와 만성전립선염 증상점수를 측정하였는데, 항생제 투여 후 전립선비대증과 전립선암 환자 모두에서 국제전립선증상점수는 감소하였고, 만성전립선염 증상점수는 전립선비대증 환자에서는 감소하였으나, 전립선암 환자에서는 유의하게 감소하지 않았다고 한다. 이는 항생제에 대한 반응에 따른 전립선암 선별의 가능성을 시사하였다. Schaeffer 등<sup>21</sup>은 만성 세균성전립선염 환자들을 대상으로 4주간의 levofloxacin 또는 ciprofloxacin을 경구 투여하였을 때, 전립선특이항원의 중위 값이 8.3 ng/ml에서 5.4 ng/ml로 하강하였음을 보고하였다. 게다가 항생제 투여 전 전립선특이항원 수치가 4.0 ng/ml를 초과하였던 환자들 중 42% (30/72)가 항생제 투여 후 전립선특이항원 수치가 4.0 ng/ml 이하로 감소하였다. 나아가 Serretta 등<sup>34</sup>이 시행한 전향적 연구에서 불필요한 전립선 생검에 대한 논의가 지속되었다. 이 연구에 참여하게 된 99명의 환자들은 전립선특이항원 수치가 4.0 ng/ml 이상이며 직장수지검사는 정상소견을 보였는데, 3주간의 ciprofloxacin 투여 후, 전립선특이항원 수치의 변화에 관계없이 모두 전립선 생검을 시행하였다. 대상군 중 59.6% (56/99)의 환자는 전립선특이항원 수치가 감소하였다. 전립선특이항원 수치가 증가 또는 불변하였던 환자의 40%에서 전립선암이 진단되었고, 전립선특이항원 수치가 감소하였던 환자에서는 20.3%의 전립선암 진단율을 보여 명확한 차이를 보고하였다( $p=0.03$ ). 또한 약물 투여 후 4.0 ng/ml 아래로 떨어진 환자와 약물 치료 전 수치에 비해 70% 이상의 수치 감소를 보였던 환자 모두에서 전립선암이 발견되지 않았음은 고무적인 소견이다. Potts<sup>18</sup>는 122명의 전립선특이항원 상승(평균 9.35 ng/ml) 및 expressed prostatic secretion 또는 post-prostatic massage 검체의 염증 소견이 관찰되는 환자들을 대상으로 항생제를 4주간 투여한 후, 전립선특이항원 수치의 변화를 관찰하였다. 전립선 생검을 시행하여 양성과 악성의 결과를 얻은 환자들을 비교한 결과, 양성 결과 얻은 환자들 이 항생제 치료 후 전립선특이항원 수치가 저명하게 감소하였으며, 전립선특이항원 수치 상승과 전립선염 의심 소견이 있는 환자들의 18% 정도는 불필요한 전립선 생검을 피할 수 있을 것이라고 예측하였다.<sup>18</sup>

위의 결과들은 전립선특이항원을 기본으로 한 현재의 전립선암 진단 전략을 수립함에 있어 시사하는 바가 크다. 그러나 무증상전립선염을 배제하기 위해 항생제를 투여하는 것에 대한 문제점들이 존재한다는 사실을 임상 의사들은 인지하여야 할 것이다. 첫째, 항생제 투여 후 전립선특이항원의 감소가 반드시 전립선암의 존재를 배제할 수 없다는 점이다. 둘째, 항생제 투여 후 전립선특이항원의 상승 또는 불변이 항상 전립선암의 존재를 의미하지는 않는다는 것이다. 셋째, 무분별한 경험적 항생제의 사용은 저항균주의 발현을 증가시켜

잠재적으로 요로생식기감염의 치료를 어렵게 할 수 있다는 점 등이다. 따라서 환자의 나이나 생검에 대한 거부감, 환자와의 충분한 대화를 통한 환자의 결정, %dPSA, PSAD 등을 고려하여 제한적으로 적용해야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

분명 전립선 내의 염증 반응은 전립선특이항원 수치에 영향을 미친다. 현재 전립선특이항원수치 상승이 관찰되는 환자에 대한 표준화된 관리 지침은 없다. 만약 전립선특이항원수치 상승을 이유로 즉시 전립선 생검을 시행하게 되는 경우, 검사로 인해 환자는 불필요한 여러 가지 합병증의 위험을 감수해야 한다. 전립선특이항원을 단시간 내에 재검하게 되는 경우 주기적인 추적 관찰과 진단의 불명확함으로 환자의 불안감을 증폭시켜 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있다. 이러한 상황에 대한 대안으로 선택적 방법을 택할 수 있겠다. 전립선염의 과거력이 있거나 이전의 전립선 생검에서 조직학적 염증 소견이 관찰되었던 환자에게 제한적으로 항생제 치료의 반응을 보고 생검을 결정하는 방법 등은 불필요한 전립선 생검을 줄이는 데 기여할 수 있을 것으로 생각한다.

## CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

- Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol* 2003;21:383-91.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151:1283-90.
- Gilliland FD, Welsh DJ, Hoffman RM, Key CR. Rapid rise and subsequent decline in prostate cancer incidence rates for New Mexico, 1989-1993. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:797-800.
- Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, Oesterling JE, Ohrt D, Klee GG, et al. Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *JAMA* 1995;274:1445-9.
- Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, Lieber MM, Jacobsen SJ. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol* 1999;161:529-33.
- Roberts RO, Bergstralh EJ, Peterson NR, Bostwick DG, Lieber MM, Jacobsen SJ. Positive and negative biopsies in the pre-prostate specific antigen and prostate specific antigen eras, 1980 to 1997. *J Urol* 2000;163:1471-5.
- Roberts RO, Bergstralh EJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Digital rectal examination and prostate-specific antigen abnormalities at the time of prostate biopsy and biopsy outcomes, 1980 to 1997. *Urology* 2000;56:817-22.
- Bahnson RR. Elevation of prostate specific antigen from bacillus Calmette-Guerin-induced granulomatous prostatitis. *J Urol* 1991;146:1368-9.
- Dalton DL. Elevated serum prostate-specific antigen due to acute bacterial prostatitis. *Urology* 1989;33:465.
- Neal DE Jr, Clejan S, Sarma D, Moon TD. Prostate specific antigen and prostatitis. I. Effect of prostatitis on serum PSA in the human and nonhuman primate. *Prostate* 1992;20:105-11.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16.
- Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, Kelly WK, Myers R, Showalter T, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* 2011;18:5875-83.
- Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, Eastham J, Scardino P, Lilja H, et al. Prostate cancer screening facts, statistics and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30:2581-4.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
- Loeb S, Roehl KA, Antenor JA, Catalona WJ, Suarez BK, Nadler RB. Baseline prostate-specific antigen compared with median prostate-specific antigen for age group as predictor of prostate cancer risk in men younger than 60 years old. *Urology* 2006;67:316-20.
- Kwak C, Ku JH, Kim T, Park DW, Choi KY, Lee E, et al. Effect of subclinical prostatic inflammation on serum PSA levels in men with clinically undetectable prostate cancer. *Urology* 2003;62:854-9.
- 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.
- Potts JM. Prospective identification of National Institutes of Health category IV prostatitis in men with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2000;164:1550-3.
- Stancik I, Lüftenegger W, Klimpfinger M, Müller MM, Hoelzl W. Effect of NIH-IV prostatitis on free and free-to-total PSA. *Eur Urol* 2004;46:760-4.
- Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723-6.
- Schaeffer AJ, Wu SC, Tennenberg AM, Kahn JB. Treatment of

- chronic bacterial prostatitis with levofloxacin and ciprofloxacin lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2005;174:161-4.
22. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
  23. Kawakami J, Siemens DR, Nickel JC. Prostatitis and prostate cancer: implications for prostate cancer screening. *Urology* 2004;64:1075-80.
  24. Brawn PN, Speights VO, Kuhl D, Riggs M, Spiekerman AM, McCord RG, et al. Prostate-specific antigen levels from completely sectioned, clinically benign, whole prostates. *Cancer* 1991;68:1592-9.
  25. Irani J, Levillain P, Goujon JM, Bon D, Doré B, Aubert J. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: correlation with prostate specific antigen value. *J Urol* 1997;157:1301-3.
  26. Nickel JC, Shoskes D, Wang Y, Alexander RB, Fowler JE Jr, Zeitlin S, et al. How does the pre-massage and post-massage 2-glass test compare to the Meares-Stamey 4-glass test in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? *J Urol* 2006;176:119-24.
  27. Schatteman PH, Hoekx L, Wyndaele JJ, Jeuris W, Van Marck E. Inflammation in prostate biopsies of men without prostatic malignancy or clinical prostatitis: correlation with total serum PSA and PSA density. *Eur Urol* 2000;37:404-12.
  28. Simardi LH, Tobias-MacHado M, Kappaz GT, Taschner Goldenstein P, Potts JM, Wroclawski ER. Influence of asymptomatic histologic prostatitis on serum prostate-specific antigen: a prospective study. *Urology* 2004;64:1098-101.
  29. Yaman O, Göğüş 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;71:160-4.
  30. Kandirali E, Boran C, Serin E, Semercioz A, Metin A. Association of extent and aggressiveness of inflammation with serum PSA levels and PSA density in asymptomatic patients. *Urology* 2007;70:743-7.
  31. Matsubara A, Yasumoto H, Teishima J, Seki M, Mita K, Hasegawa Y, et al. Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer in Japanese men. *Int J Urol* 2006;13:1098-102.
  32. Oh JJ, Jeong SJ, Jeong CW, Byun SS, Hong SK, Choe G, et al. Is there any association between the severity of lower urinary tract symptoms and the risk of biopsy-detectable prostate cancer in patients with PSA level below 20 ng/ml in multi-core prostate biopsy? *Prostate* 2013;73:42-7.
  33. Faydaci G, Eryildirim B, Tarhan F, Goktas C, Tosun C, Kuyumcuoglu U. Does antibiotherapy prevent unnecessary prostate biopsies in patients with high PSA values? *Actas Urol Esp* 2012;36:234-8.
  34. Serretta V, Catanese A, Daricello G, Liotta R, Allegro R, Martorana A, et al. PSA reduction (after antibiotics) permits to avoid or postpone prostate biopsy in selected patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:148-52.