

původní práce

INFEKČNÍ ONEMOCNĚNÍ UROGENITÁLNÍHO TRAKTU V ANAMNÉZE NEMAJÍ VLIV NA BIOLOGICKÉ CHOVÁNÍ A PROGNÓZU KARCINOMU PROSTATY

GENITOURINARY TRACT INFECTIONS IN PATIENT HISTORY
DO NOT CORRELATE WITH PROSTATE CANCER BIOLOGICAL
BEHAVIOUR AND PROGNOSIS

Jan Hrbáček¹, Michael Urban^{1,5}, Václav Eis²,
Eva Hamšíková³, Ruth Tachezy³, Marek
Brabec⁴, Jiří Heráček^{1,5}

¹Urologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

²Ústav patologie 3. LF UK a FNKV, Praha

³Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

⁴Ústav informatiky Akademie věd ČR, oddě-
lení nelineárního modelování, Praha

⁵Androgeos, Praha

Došlo: 14. 4. 2011.

Přijato: 17. 5. 2011.

Kontaktní adresa

doc. MUDr. Jiří Heráček, Ph.D.
Urologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
e-mail: heracek@fnkv.cz

Práce byla podpořena grantem IGA MZ NS9984.

Souhrn

Hrbáček J, Urban M, Eis V, Hamšíková E,
Tachezy R, Brabec M, Heráček J. Infekční

onemocnění urogenitálního traktu v ana-
mnéze nemají vliv na biologické chování
a prognózu karcinomu prostaty

Cíl:

Souvislost mezi infekčním onemocněním uro-
genitálního traktu a karcinomem prostaty se
ani po 20 letech výzkumů na tomto poli nepo-
dařilo prokázat. Zatím se však nikdo nezabý-
val otázkou, zda infekce nemůže ovlivnit vlast-
nosti a průběh tohoto maligního onemocnění.

Materiál a metoda:

Možnou spojitost mezi přítomností sérových
protilátek (znakem prodělané infekce) pro-
ti rozličným pohlavně přenosným infekčním
činitelům a biologickým chováním karcinomu
prostaty jsme hledali na souboru 317 pacien-
tů, kteří podstoupili radikální prostatektomii
pro klinicky lokalizovaný karcinom prostaty.
Do naší studie případů a kontrol jsme zahr-
nuli tyto sexuálně přenosné uropatogeny: lid-
ský cytomegalovirus, herpes simplex virus
1 a 2, lidský papillomavirus 6, 11, 16, 18, 31
a 33, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma*
pneumoniae, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisserii*
gonorrhoeae a *Treponemu pallidum*.

Výsledky:

Přítomnost a titry specifických protilátek jsme vyhodnotili ve vztahu k histopatologickým charakteristikám tumoru: k lokálnímu rozsahu, Gleasonovu skóre a hladině prostatického specifického antigenu. Žádné klinicky významné rozdíly jsme nenalezli.

Závěr:

Neprokázali jsme vztah mezi biologickým chováním karcinomu prostaty (tedy jeho prognózou) a prodělaným infekčním onemocněním urogenitálního traktu.

Klíčová slova:

infekce, karcinom prostaty, pohlavně přenosné nemoci, staging nádoru.

Summary

Hrbáček J, Urban M, Eis V, Hamšíková E, Tachezy R, Brabec M, Heráček J. Genitourinary tract infections in patient history do not correlate with prostate cancer biological behaviour and prognosis

Aim:

An association between genitourinary infection and prostate cancer has not been clearly demonstrated despite the past 20 years research efforts. No research group has investigated, however, the possible role infection could play in prostate cancer behaviour and the disease course.

Material and methods:

In our case-control study, we have evaluated 317 patients who had undergone radical retro-pubic prostatectomy for a clinically localized prostate cancer; we were looking for a possible correlation between the presence of antibodies (surrogate marker of past infection) to various genitourinary pathogens and the tumour biological behaviour. These sexually transmitted agents were included in the study: human cytomegalovirus, herpes simplex virus 1 and 2, human papillomavirus 6, 11, 16, 18, 31 and 33, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*.

Results:

We have correlated antibody presence and serum antibody levels with the tumour clinical and pathological characteristics: local staging, Gleason score and prostatic specific antigen level. No clinically significant differences were found.

Conclusion:

No association has been found between prostate cancer biological behaviour – i.e. its prognosis – and genitourinary infectious diseases in patient history.

Key words:

infection, prostatic neoplasms, sexually transmitted diseases, cancer staging.

ÚVOD

Incidence karcinomu prostaty (KP) v České republice vykazuje v posledních 20 letech setrvalý vzestup. V roce 2007 činila 102,1/100 tisíc mužů, což odpovídá počtu 50,0 nových případů na 100 000 obyvatel obou pohlaví (1). V Evropské unii představoval v roce 2006 KP 20 % všech zhoubných nádorů s výjimkou kožních malignit (2) a ve Spojených státech amerických v roce 2010 dokonce 28 %. To znamená 217 730 nových případů a 32 050 úmrtí,

neboli 11 % ze všech úmrtí na zhoubné nádory v USA (3).

Výborné výsledky léčby lokalizovaného onemocnění dnes kontrastují s neuspokojivou prognózou pacientů, u nichž nádor přesáhl hranice orgánu. Určení rizikových faktorů pro agresivnější chování KP, jeho rychlejší lokální šíření a posléze i metastazování by umožnilo rozdělit pacienty z hlediska prognózy a případně upravit strategii léčby.

Za posledních 20 let vzniklo přes 50 studií, jež se metodami sérologie a tkáňové detekce nukleových kyselin snažily prokázat případnou spojitost mezi infekcí urogenitálními patogeny šířenými především pohlavní cestou a vznikem KP. Mezi nejčastěji studovaná agens patřili jednak klasičtí původci sexuálně přenosných chorob *Neisseria gonorrhoeae* a *Treponema pallidum*, jednak běžné urogenitální patogeny dnešní doby: *Chlamydia trachomatis*, lidský papillomavirus (HPV), herpes simplex virus (HSV) a další. Přes různorodou metodologii výběru pacientů definici kontrolní skupiny i použitých laboratorních metod neprokázaly publikované práce žádnou konzistentní spojitost mezi urogenitální infekcí a rizikem vzniku KP (4).

Pokud je nám známo, nezabývala se zatím žádná studie otázkou, zda infekce urogenitálními infekčními agens nepřispívá k agresivnějšímu chování nádoru. Tato hypotéza je ospravedlnitelná vzhledem k tomu, že některá agens jsou prokazatelně onkogenní a u jiných se o této vlastnosti spekuluje. Její ověření pochopitelně vyžaduje exaktní histopatologický rozbor chirurgem odstraněné tkáně, nejlépe z radikální prostatektomie.

V naší studii jsme sérologickými metodami zjišťovali přítomnost protilátek proti nejběžnějším urogenitálním infekčním činitelům. Výsledky jsme vyhodnotili ve vztahu k lokální pokročilosti nádoru dle stadií klasifikace TNM, k jeho agresivitě vyjádřené Gleasonovým skóre (GS) a k předoperační hodnotě plazmatické koncentrace prostatického specifického antigenu (PSA).

METODA

Do studie jsme zařadili 317 pacientů, kteří v letech 2004–2010 podstoupili na Urologické klinice 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady otevřenou radikální retropubickou prostatektomii (RRP) pro klinicky lokalizovaný KP (5, 6). Demografické charakteristiky souboru shrnuje tabulka 1. Schéma náboru pacientů přehledně osvětluje obrázek 1. Všichni účastníci studie podepsali informovaný souhlas schválený Etickou komisí 3. LF UK a Interní grantové agentury Ministerstva zdravotnictví ČR.

Tab. 1. Demografické a klinicko-patologické charakteristiky studovaného souboru

Table 1. Demographic, clinical and pathological characteristics of the study population

Počet pacientů	317
Průměrný věk (let)	63 (39–81)
< 60	75 (23,7 %)
60–69	188 (59,3 %)
70–79	53 (16,7 %)
> 80	1 (0,3 %)
Průměrná koncentrace PSA (ng/ml)	9,1 (0,8–35,4)
0–4,0	33 (10,4 %)
4,1–10,0	171 (53,9 %)
10,1–20,0	93 (29,3 %)
> 20,0	14 (4,4 %)
Staging	
pT2a	18 (5,7 %)
pT2b	5 (1,5 %)
pT2c	134 (42,3 %)
pT3a	98 (30,9 %)
pT3b	56 (17,7 %)
pT4	6 (1,9 %)
Medián Gleasonova skóre	7
2–6	158 (49,9 %)
7	124 (39,1 %)
8–10	35 (11,0 %)

Zpracování tkáňových vzorků

Bezprostředně po odběru tkáně jsme resekáty dopravili do Ústavu patologie k dalšímu zpracování. Vzorky z radikální prostatektomie jsme kompletně zpracovali podle schématu popsaného Montironim (7). Preparát jsme změřili, povrch označili tuší, semenné vázky amputovali a zpracovali zvlášť. Odřízli jsme apex a bázi prostaty v šířce 10 mm – tyto dvě části se krájely kolmo k povrchu paralelně s průběhem uretry. Zbylou tkáň prostaty jsme krájeli v tenkých lamelách (3–4 mm) kolmo k průběhu uretry a vše zalili do bločků.

Vzorky tkáně jsme fixovali v 10% pufrovaném formalínu a zalili do parafinu. Mikroskopické řezy šířky 5 µm jsme barvili hematoxylinem a eosinem a hodnotili pomocí světelné mikroskopie. Definitivní popis zahrnoval histologický typ nádoru dle klasifikace WHO (8), GS s primárním, sekundárním a případně terciárním stupněm (9), staging nádoru (10),

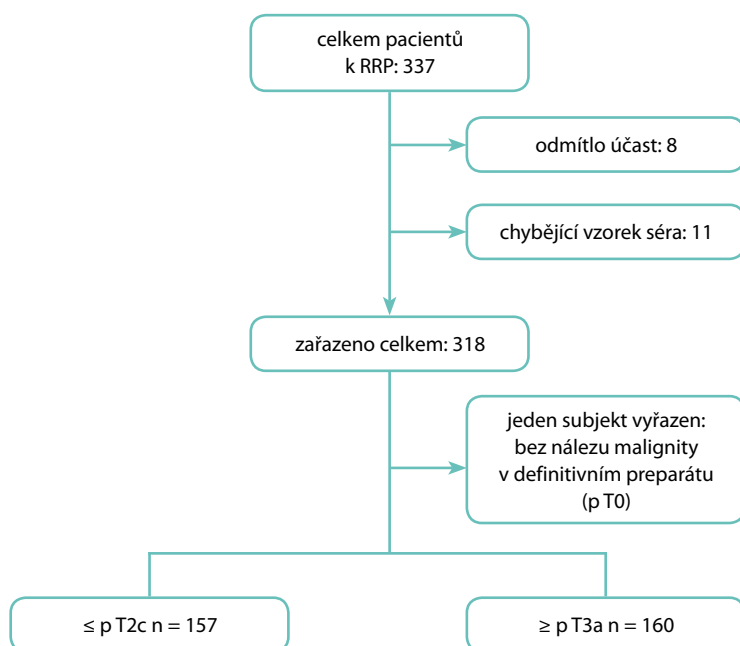
**Obr. 1.**

Schéma náboru pacientů do studie

Fig. 1.

Patient flow diagram

procentuální zhodnocení rozsahu nádoru, rozsah lokální invaze do periprostatických měkkých tkání či do semenných váčků, posouzení perineurálního šíření, vyjádření k angioinvazi a posouzení chirurgického okraje resektátu (11). Jako pozitivní chirurgický okraj byla hodnocena přítomnost nádorových buněk přímo v okraji resektátu označeném tuší.

Sérologická vyšetření

Každému pacientovi jsme v den operačního výkonu mezi 6. a 8. hodinou ranní odebrali vzorek periferní žilní krve. Po 20minutové centrifugaci rychlostí 2000 otáček/min. jsme odebrali alikvoty séra a zmrazili je při teplotě -80°C až do dalšího zpracování.

Detekce protilátek

Přítomnost protilátek proti *Ch. trachomatis*, HSV 1 a 2, lidskému cytomegaloviru (CMV), *N. gonorrhoeae*, *T. pallidum*, *M. hominis* a *U. urealyticum* jsme prokazovali metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), testem vazby komplementu a testem nepří-

mé imunofluorescence s využitím komerčně dostupných diagnostických souprav. Všechny testy jsme prováděli dle pokynů výrobců. Protilátky proti HPV jsme detekovali přímým testem ELISA, jako antigeny jsme použili tzv. virům podobné částice (virus-like particles, VLP).

Detekce specifických protilátek proti HPV

Příprava viru podobných částic

Hmyzí buňky Sf9 jsme namnožili v suspenzi v TNM-FH hmyzím médiu (SIGMA), s 10 % fetálního telecího séra. Přibližně 4×10^6 buněk při multiplicitě infekce 10 PFU/buňku jsme infikovali rekombinantním bakulovirem, nesoucím gen pro kapsidový protein HPV L1. Sedmdesát dvě hodiny po infekci byly buňky sklizeny, propláchnuty pufovaným fyziologickým roztokem (PBS) a zmrazeny při teplotě -20°C . Buněčný pelet jsme resuspendovali ve 40 ml extrakčního pufru (10 mmol/l MgCl_2 , 50 mmol/l CaCl_2 , 150 mmol/l NaCl , 0,01% Triton X-100, 20 mmol/l HEPES, pH 7,4) a buňky rozbíjeli ultrazvukem 3×30 sekund při

0 °C. Sedimentovaný pelet jsme znovu resuspendovali ve 40 ml extrakčního pufru a celou proceduru zopakovali. Spojené supernatanty jsme nasýtili chloridem cesným do 30% koncentrace a centrifugovali 22 hodin při 45 000 otáčkách/min. a 18 °C. Horní proužek jsme rozdělili na „step“ gradientu chloridu cesného (36,0–30,5–16,0%) 4 hodiny při 35 000 otáčkách/min. a 18 °C. Přítomnost kapsid v odpovídajícím proužku jsme zjišťovali SDS-polyakrylamidovou elektroforézou (koncentrace proteinů), Western blottingovou analýzou a testem ELISA se specifickými monoklonálními protilátkami.

Detekce protilátek

Pro zjištění přítomnosti specifických protilátek v sérech jsme použili metodu ELISA, antigeny byly VLP odpovídající HPV níže rizikových typů 6 a 11 a vysoce rizikových typů 16, 18, 31 a 33. Na povrch jamek mikrotitračních destiček (Polysorp NUNC immunoplate, Thermo Fisher Scientific, Dánsko) jsme navázali VLP v 50 µl PBS v koncentraci 2 µg/ml dvě hodiny při teplotě 37 °C a přes noc při 4 °C. U všech dalších jednohodinových inkubací při 37 °C vždy následovalo pětinasobné promytí jamek promývacím roztokem A (PBS, 0,21 mol/l NaCl, 0,1% Triton X-100). Potenciálně volná vazebná místa jamek se vysytila 1% roztokem BSA v PBS a poté jsme k jamkám přidávali v paralelách séra ředěná 1 : 25 v roztoku A s 1% BSA. Navázané protilátky jsme označili oslím imunoglobulinem proti lidskému IgG (H a L řetězec), konjugovaným s křenovou peroxidázou (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc, West Grove, PA, USA), ředěným 1 : 7500 v roztoku A s 1% BSA a barevná reakce byla vyvolána 0,04% roztokem o-fenylendiaminu v substrátovém pufru (50 mmol/l fosfátový-citrátový pufr, pH 5,0) s 0,006% peroxidu vodíku. Reakci jsme zastavili přidáním 2 mol/l roztokem kyseliny sírové a vyhodnotili spektrofotometricky jako optickou denzitu (OD) s referenční vlnovou délkou 492 a 630 nm (Infinite 200 microplate reader, TECAN, Rakousko). Pro zjištění reaktivity pozadí jsme stejná séra vyšetřovali na mikrotitrační destičce bez antigenu (pouze BSA). Na každou destičku se vždy zařazovala standardní pozitivní a negativní kontrola proti danému antigenu. Od hodnoty OD séra, získané na mikrotitrační destičce s VLP, byla odečtena hodnota OD stejného séra na destičce kontrolní. Pro každý antigen a destičku jsme

vypočítali hraniční hodnotu (cut-off, CO) jako aritmetický průměr rozdílů OD plus dvě směrodatné odchylky; séra s rozdílem OD vyšším než hodnota vypočtená jsme vyloučili a proceduru opakovali tak dlouho, dokud hodnota rozdílu OD žádného ze zbývajících sér nebyla vyšší. Všechny výsledky testů ELISA jsme vyjádřili jako tzv. OD index (podíl mezi rozdílem OD daného séra a hodnotou CO), který do určité míry ukazuje sílu protilátkové odpovědi. Testovaná séra s OD indexem vyšším než 1 jsme označili jako pozitivní. Pro konfirmaci výsledků jsme všechny vzorky s OD indexem do 10 % nad hodnotou CO znovu dvakrát testovali a jako pozitivní označili ty, které byly pozitivní opakovaně. Pro kontrolu jsme opakovaně testovali také čtvrtinu vzorků z celého souboru (12).

Statistický rozbor

Metodami popisné statistiky jsme vyhodnotili demografická a klinická data pacientů včetně zastoupení jednotlivých stadií lokálního šíření nádoru a jeho agresivity dle GS (tab. 1). U všech subjektů jsme kvalitativně a případně i kvantitativně vyšetřili vzorky sér na přítomnost protilátek proti zkoumaným infekčním činitelům.

Pomocí Wilcoxonova neparametrického testu jsme hledali možnou spojitost mezi séropozitivitou a výší plazmatické hladiny PSA, mezi séropozitivitou a výškou kombinovaného GS a konečně mezi výškou titrů sérových protilátek a lokální pokročilostí nádoru. Všechny testy byly vyhodnoceny na 5% hladině významnosti za použití statistického software „R“ (<http://www.r-project.org>). Při zpracování článku jsme se řídili současnými mezinárodními doporučeními pro publikaci výsledků observačních studií (13).

VÝSLEDKY

Do studie jsme zařadili celkem 317 pacientů průměrného věku 63 (39–81) let, s průměrnou sérovou koncentrací PSA 9,1 ng/ml. Více než polovina operovaných měla PSA v „šedé zóně“ 4,1–10,0 ng/ml. V definitivních histopatologických nálezech byly stejnou měrou zastoupeny lokalizované (49,5%) a lokálně pokročilé (50,5%) formy onemocnění. Polovina pacientů (49,8%) měla GS ≤ 6; 11% nádorů spadalo mezi agresivní typy s GS 8–10.

Tab. 2. Srovnání průměrných hladin prostatického specifického antigenu (ng/ml) u séronegativních a séropozitivních pacientů**Table 2.** Mean prostate specific antigen levels (ng/ml) in seronegative and seropositive subjects

Patogen	Séronegativní	Séropozitivní	p-hodnota Wilcoxonův test
HPV6	9,11	8,81	0,5878
HPV11	9,03	9,12	0,9710
HPV16	9,11	7,11	0,1090
HPV18	9,03	9,36	0,5646
HPV31	9,07	8,51	0,6794
HPV33	9,08	7,01	0,3266
CMV	9,98	8,78	0,1493
HSV1	9,47	9,00	0,5250
HSV2	9,09	8,54	0,8662
<i>Chlamydia trachomatis</i>	9,04	8,59	0,7020
<i>Mycoplasma hominis</i>	8,94	9,36	0,2623
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	9,09	8,72	0,7482
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	9,02	9,06	0,3625
<i>Treponema pallidum</i>	–	–	–

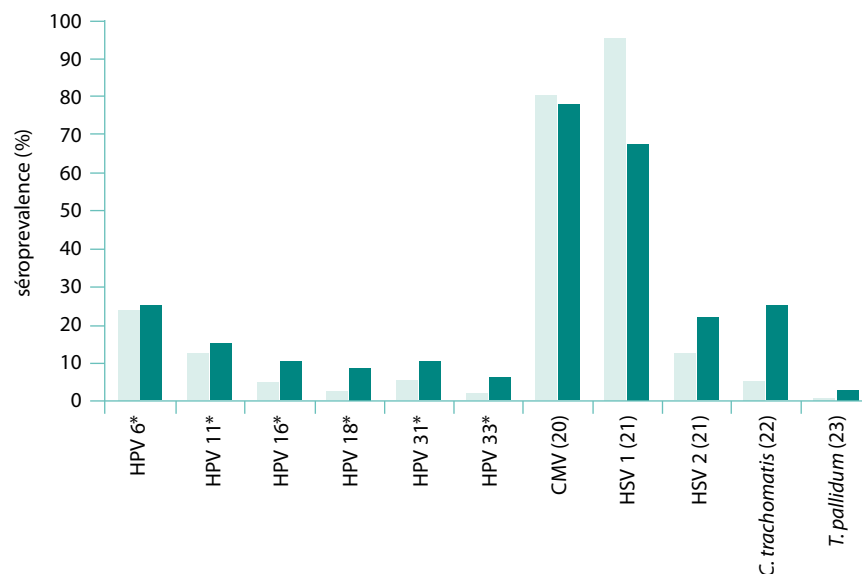
V průměrné výšce hladiny PSA (tab. 2) jsme nezaznamenali žádný statisticky významný rozdíl mezi pacienty s protilátkami proti jednotlivým infekčním činitelům a séronegativními jedinci. Porovnáním průměrů GS mezi těmito skupinami (tab. 3) jsme zjistili jediný statisticky signifikantní rozdíl v případě protilátek proti HPV 6. Séropozitivní pacienti měli vyšší průměrnou hodnotu GS než muži bez průkazu protilátek

v séru (6,75 vs. 6,45, $p = 0,0305$). Ve výšce titrů sérových protilátek jsme nenalezli žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinou s lokalizovaným a lokálně pokročilým onemocněním (tab. 4).

Prevalenci protilátek specifických pro jednotlivá infekční agens v našem studovaném souboru jsme porovnali s daty o prevalenci protilátek v obecné populaci získanými z literatury (obr. 2).

Tab. 3. Průměrné hodnoty Gleasonova skóre u séronegativních a séropozitivních pacientů**Table 3.** Mean Gleason score in seronegative and seropositive patients

Patogen	Séronegativní	Séropozitivní	p-hodnota Wilcoxonův test
HPV6	6,45	6,75	0,0305
HPV11	6,49	6,75	0,2134
HPV16	6,51	6,88	0,3433
HPV18	6,52	6,88	0,1719
HPV31	6,51	6,84	0,5207
HPV33	6,53	6,14	0,1841
CMV	6,57	6,51	0,4093
HSV1	6,44	6,52	0,7572
HSV2	6,50	6,67	0,5592
<i>Chlamydia trachomatis</i>	6,55	6,06	0,0881
<i>Mycoplasma hominis</i>	6,53	6,48	0,6508
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	6,51	6,56	0,7487
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	6,51	6,65	0,7540
<i>Treponema pallidum</i>	–	–	0,4582

**Obr. 2.**

Graf srovnávající séroprevalenci proti specifickým protilátkám ve studovaném souboru s údaji z literatury. Svislá osa: séroprevalence v procentech; světlé sloupce: údaje z našeho souboru; tmavé sloupce: údaje z literatury; *(osobní sdělení, Eva Hamšíková, Praha 2011)

Fig. 2.

This figure compares our study population's seroprevalence rates with those found in the literature. Vertical axis: percentages of seroprevalence; fair columns: our data; dark columns: data published elsewhere *(personal communication, Eva Hamšíková, Prague 2011)

DISKUSE

Navzdory velikosti zkoumaného souboru a zahrnutí řady uropatogenních mikroorganismů do statistických rozborů se nám nepodařilo prokázat, že by prodělaná urogenitální infekce ovlivňovala biologické chování karcinomu prostaty. Jediným statisticky signifikantním zjištěním byl rozdíl v průměrné výšce GS mezi pacienty s protilátkami proti HPV 6 a jejich séronegativními protějšky. Ačkoliv statisticky významná, z klinického pohledu se tato odlišnost průměrné hodnoty GS 6,45 v séronegativní a 6,75 v séropozitivní skupině nejvíce jeví jako podstatná. Jednak představuje rozdíl 0,3 na škále GS od 2 do 10 přibližně 4% body, jednak – a to je podstatné – se stále pohybujeme v pásmu GS 2–7, pro něž (při splnění dalších kritérií) aktuální guidelines Evropské urologické společnosti doporučují jako hlavní modalitu léčby RRP (14).

V patologii lidského urogenitálního traktu jsou sérotypy HPV 6 a 11 spojovány s benigními slizničními a kožními lézemi – jejich DNA nalézáme v 90% špičatých kondylomatu (15). V souvislosti s HPV je zajímavé zmínit postižení jiného orgánového systému. Je jím nezhoubné onemocnění dýchacího traktu –

recidivující respirační papilomatóza, u které dochází asi v 1% případů k malignímu zvratu. Dle publikovaných prací byly v buňkách malignizovaných forem této vzácné choroby detekovány nukleové kyseliny HPV 11, v menším počtu případů i typu HPV 6 (16). V některých případech byla zjištěna integrace HPV do genomu hostitelské buňky či změny v genomu virů, které mohly být příčinou jejich zvýšeného onkogenního potenciálu (17).

V minulosti si řada studií kladla otázku, zda prodělaná infekční onemocnění urogenitálního traktu zvyšují riziko pozdějšího vzniku KP. Většinou se jednalo o rozsáhlé epidemiologické výzkumy, kde k zařazení do skupiny pacientů postačoval pozitivní výsledek punkční biopsie prostaty nebo diagnóza incidentálního karcinomu při transuretrální resekci prostaty či otevřené prostatektomii indikované pro benigní hyperplazii. Bližší údaje charakterizující vlastnosti nádoru se zaznamenávaly jen zřídka a prakticky nikdy nebyly publikovány.

Pokud je nám známo, nikdo – a to ani ve světové literatuře – se dosud nezabýval problematikou infekce a karcinomu prostaty z takového úhlu pohledu jako naše studie. Důvodem je nejspíše to, že k provedeným analýzám (sta-

Tab. 4. Podmíněně průměrné (tj. vypočítané pouze z reaktivních sér) hladiny titrů sérových protilátek proti jednotlivým patogenům v OD/CO (optická denzita/hodnota cut-off) u pacientů s lokalizovaným a pokročilým onemocněním

Table 4. Serum antibody levels for different genitourinary pathogens in patients with localized and locally advanced disease. Only reactive serum samples (OD/CO > 1.0) were considered for the calculation of mean values

Patogen	≤ pT2c	≥ pT3a	p-hodnota Wilcoxonův test
HPV6	2,417	2,776	0,6124
HPV11	3,008	2,268	0,3570
HPV16	4,403	2,910	0,5622
HPV18	1,520	1,482	0,7857
HPV31	2,845	2,409	0,8702
HPV33	–	–	–
CMV	3,695	3,933	0,2062
HSV1	3,765	3,749	0,6058
HSV2	5,853	4,857	0,3427
<i>Chlamydia trachomatis</i>	1,201	1,358	0,3356
<i>Mycoplasma hominis</i>	–	–	–
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	–	–	–
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	–	–	–
<i>Treponema pallidum</i>	–	–	–

novení rozsahu nádoru a definitivního GS) je třeba vyšetřit celou prostatu – tedy preparát z RRP, což je technicky a organizačně náročné a pro tisícové soubory popisované epidemiologi nevhodné. Naše výsledky nenaznačují, že by existoval klinicky významný rozdíl v prevalenci protilátek proti studovaným patogenům v závislosti na gradingu a stagingu KP.

Dosud se také žádná studie nezabývala klinickým vztahem infekce mykoplazmaty a ureaplazmaty a KP. Běžně tyto patogeny působí negonokokové uretritidy, epididymitidy a dle některých prací také chronickou prostatitidou (18). Poslední zmíněná kategorie je zajímavá zejména ve světle recentní studie z USA,

ve které benigní prostatické buňky infikované mykoplazmaty *in vitro* kumulovaly mutace genomu. Po inokulaci těchto buněk laboratorním myším došlo *in vivo* ke vzniku invazivních nádorů (19). Ani v případě ureaplazmat a mykoplazmat jsme na našem souboru nezjistili významné odlišnosti mezi skupinou s prokázanými sérovými protilátkami a séro-negativními kontrolami.

Na závěr naší studie jsme porovnali prevalence protilátek proti studovaným patogenům u pacientů s KP zjištěné v naší studii s údaji uváděnými pro obecnou populaci (viz obr. 1). Zjištěné hodnoty séroprevalence jsou v zásadě srovnatelné, drobné odchylky připisujeme odlišným charakteristikám referenčních populací včetně geografických rozdílů v promoženosti jednotlivými patogeny.

Za hlavní možná úskalí naší studie považujeme ne zcela prozkoumanou dynamiku výše sérových protilátek proti některým ze studovaných patogenů a také relativně malou velikost souboru. První zmíněný problém je způsoben nedostatkem publikovaných prací, které by se touto otázkou zabývaly, druhý je dán technickými a finančními omezeními.

ZÁVĚR

Četnými sérologickými studiemi ani molekulárně biologickými analýzami nádorové tkáně se dosud nikomu nepodařilo prokázat vliv infekce urogenitálního traktu na etiopatogenezi KP. Naše výsledky potvrzují tato pozorování a dále je rozšiřují o studium vztahu s dalšími, dříve nezkoumanými patogeny. Přítomnost sérových protilátek proti studovaným infekčním agens není spojena s agresivnějším chováním, a tedy horší prognózou karcinomu prostaty. Prodlázaná infekce močopohlavního ústrojí zkoumanými patogeny není rizikovým faktorem pro klinicky závažnější průběh tohoto častého nádorového onemocnění. To platí i přesto, že někteří infekční činitelé přenášeni pohlavní cestou jsou prokazatelně onkogenní a u dalších se o této vlastnosti spekuluje.

LITERATURA

1. **Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al.** Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice (online). Masarykova univerzita 2005 (cit. 2011–5–14). Dostupný z: <http://www.svod.cz/report.php?diag=C61&type=pdf>. Verze 7.0 (2007).
2. **Marberger M.** Prostate cancer 2008: Challenges in diagnosis and management. *Eur Urol Suppl* 2009; 3: 89–96.
3. **Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.** Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277–300.
4. **Hrbáček J, Urban M, Hamsikova E, et al.** Serum antibodies against genitourinary infectious agents in prostate cancer and benign prostate hyperplasia patients: a case-control study. *BMC Cancer* 2011; 11: 53.
5. **Reiner WG, Walsh PC.** An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *J Urol* 1979; 121: 198–200.
6. **Walsh PC.** Anatomic radical prostatectomy. Evolution of the surgical technique. *J Urol* 1998; 160: 2418–2424.
7. **Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L.** Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2003; 44: 626–636.
8. **Eble JN, Kauter G, Epstein JI, Sesterhenn I.** Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs (IARC/World Health Organization Classification of Tumours). Lyon, France: IARC Press 2003.
9. **Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL.** ISUP Grading Committee: The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(9): 1228–1242.
10. **Sobin LH, Wittekind CH.** TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition. New York Wiley 2002.
11. **Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, et al.** Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(7): 936–946.
12. **Hamsikova E, Smahel M, Sapp M, et al.** Correlation between the presence of anti HPV33 VLP antibodies and HPV DNA in cervical neoplasia patients. *Arch Virol* 1997; 142(2): 413–416.
13. **von Elm E, Altman DG, Egger M, et al.** The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epi* 2008; 61: 344–349.
14. **Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, et al.** Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2010. s. 55. <http://www.uroweb.org/gls/pdf/Prostate%20Cancer%202010%20June%2017th.pdf>
15. **Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, et al.** Epidemiology of Human Papillomavirus Infection in Men, Cancers otherthan Cervical and Benign Conditions. *Vaccine* 2008; 26(Suppl 10): K17–K28.
16. **Jeong WJ, Park SW, Shin M, et al.** Presence of HPV type 6 in dysplasia and carcinoma arising from recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 2009; 31(8): 1095–1101.
17. **Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, et al.** Integration of human papillomavirus type 11 in recurrent respiratory papilloma-associated cancer. *Laryngoscope* 2004; 114: 1906–1909.
18. **Porš J, Kolombo I, Hanuš T, Poršová M.** Sexuálně přenosné nemoci. In: Kolombo I, Hanuš T, eds. *Infekce močových cest pro praktické lékaře a specialisty*. Praha: Galén 2007; 111–113.
19. **Namiki K, Goodison S, Porvasnik S, et al.** Persistent exposure to Mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells. *PLoS ONE* 2009; 4(9): e6872. doi:10.1371/journal.pone.0006872
20. **Staras SAS, Dollard SC, Radford KW, et al.** Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988–1994. *Clin Inf Dis* 2006; 43: 1143–1151.
21. **Xu F, Schillinger JA, Sternberg MR, et al.** Seroprevalence and Coinfection with Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in the United States, 1988–1994. *J Infect Dis* 2002; 185: 1019–1024.
22. Zprávy CEM 1998; Suppl 1: 34–36.
23. **Hayes RB, Pottern LM, Strickler H, et al.** Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(3): 718–725.