

Onkologické aspekty urolitiázy

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.

Bratislava

Urolitiáza je komplexné multifaktoriálne ochorenie, ktoré je výsledkom interakcií medzi genetickými a environmentálnymi faktormi, ako aj viacerými chorobnými stavmi. Diskusia o tom, či močové kamene vyvolávajú následné malígne zmeny, pokračuje bez konzistentného záveru už viacero dekád. Skoršia diagnostika urolitiázy a jej primeraný manažment môže zabrániť/poskytnúť dlhší čas na to, aby konkrementy vyvolali chronické podráždenie lokálneho prostredia alebo aby potenciálne škodlivé látky rozpustené v moči mohli uplatniť svoj karcinogénny účinok. Článok sa prehľadne venuje súčasným poznatkom, názorom a aj hypotézam v problematike možného onkologického prepojenia urolitiázy a niektorých urologických malignít. Na objasnenie kauzálneho vzťahu a zahrnutých karcinogénnych mechanizmov sú potrebné ďalšie štúdie. Jednoznačné odporúčania pre klinickú prax sú zatiaľ nedostatočné.

Kľúčové slová: urolitiáza, urologické nádory, možná spoločná patofyziológia, rizikové faktory, význam pre klinickú prax.

Oncological aspects of urolithiasis

Urolithiasis is a complex multifactorial disease resulting from interactions between genetic and environmental factors as well as multiple disease states. The debate about whether urinary calculi induce subsequent malignant changes has continued without a consistent conclusion for several decades. Earlier diagnosis of urolithiasis and its appropriate management can prevent/provide a longer time period for the stones to cause chronic irritation of the local environment or for potentially harmful substances dissolved in the urine to apply their carcinogenic effect. The article clearly deals with current knowledge, opinions and hypotheses in the issue of a possible oncological link between urolithiasis and some urological malignancies. Further studies are needed to clarify the causal relationship and the carcinogenic mechanisms involved. Unequivocal recommendations for clinical practice are still insufficient.

Key words: urolithiasis, urological tumors, possible common pathophysiology, risk factors, importance for clinical practice.

Úvod

Urolitiáza je jednou z najbežnejších patológií močových ciest, s mierou prevalencie od 1 – 20 % v závislosti od geografických, klimatických, etnických, stravovacích a genetických faktorov. Urolitiáza môže zhoršiť funkciu obličiek v dôsledku obštrukcie a/alebo infekcie, poškodením tkaniva močových ciest pri primárnych ochoreniach spôsobujúcich tvorbu kameňov (niektoré genetické choroby, nefrokalcinóza, enterická hyperoxalúria), použiť

urologickej liečby a pod. (1). Patofyziológia a mechanizmy tvorby urolitiázy sú veľmi rôznorodé a do veľkej miery závisia od chemického zloženia konkrementu. Zatiaľ čo nové dôkazy naznačujú potenciálnu súvislosť medzi urolitiázou a niektorými malignitami močového systému, existuje len obmedzené pochopenie ich spoločných základných biologických dráh, ktoré by mohli funkčne spájať tieto rozdielne stavy. Možné onkologické aspekty urolitiázy ozrejmuju zatiaľ viac-menej

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Consent for publication:

None.

Author's contributions:

None.

Cit. zkr: Urol. praxi. 2025;26(1):17-22
<https://doi.org/10.36290/uro.2025.018>
Článok prijat redakci: 9. 8. 2024
Článok prijat k tisku: 2. 9. 2024

doc. MUDr. Jozef Marenčák, PhD.
jozef.marencak@gmail.com

len hypotézy, aj keď z epidemiologického hľadiska sú niektoré rizikové faktory (napr. fajčenie, konzumácia alkoholu, strava, pohlavie, metabolický syndróm a pod.) spoločné (2, 3).

Niektoré epidemiologické údaje o možných onkologických aspektoch urolitiázy

Údaje z Národného švédskeho registra nemocničných zariadení v rokoch 1965 – 1983 boli využité na stanovenie výskytu malignít u pacientov s močovými kameňmi v porovnaní s incidenciou nádorov vo všeobecnej populácii. Po 1 – 25 rokoch sledovania sa zistilo, že u 61 144 osôb hospitalizovaných pre urolitiázu bolo výrazne zvýšené riziko karcinómu obličkovej panvičky/močovodu (tzv. UTUC – upper tract urothelial carcinoma/karcinóm horného močového traktu, so SIR – standardized incidence ratio/štandardizovaný pomer výskytu 2,5) a karcinómu močového mechúra (BC – bladder cancer, so SIR 1,4), s vyšším rizikom u ženského pohlavia. Väčšinu nádorov tvorili karcinómy z prechodných buniek (TCC – transitional cell carcinoma), zvyšok pripadal na spinocelulárny karcinóm (SCC – squamous cell carcinoma) (4). Taiwanská štúdia (43 516 jedincov s močovými kameňmi) zaznamenala malignitu u 1 891 pacientov po mediáne sledovania 5,3 roka (SIR 4,2 pre karcinóm obličky (RCC – renal cell carcinoma) a SIR 3,3 pre BC, ale zistený bol aj zvýšený výskyt iných/nie urologických malignít – štítnej žľazy, prsníka, pľúc a tráviaceho traktu, v porovnaní s populáciou bez močových konkrementov) (5). Holandská kohortová štúdia (120 852 osôb vo veku 55 – 69 rokov) po 20 rokoch sledovania zaznamenala 544 prípadov RCC (častejšie papilárny ako svetlobunkový typ) a 140 jedincov s UTUC (častejšie SCC), tiež potvrdila zvýšené riziko výskytu renálnych malignít u jedincov s urolitiázou (6). Nedávno Warli a spol. (7) referovali o 84 pacientoch (priemerný vek $48,77 \pm 7,23$ rokov, 48 z nich bolo vo veku < 55 rokov), ktorí podstúpili nefrektómiu pre nefrolitiázu, u 52 mužov a 16 žien bol súčasne prítomný RCC. Metaanalýza 13 štúdií potvrdila súvis medzi BC, cystolitiázou (SIR 2,17) a nefrolitiázou (SIR 1,39), naznačila tiež prepojenie cystolitiázy s karcinómom prostaty (PC – prostate cancer) (8). Seggard a spol. (9) počas 20-ročného sledovania u 15 070 pacientov (medián

veku 71 (rozpätie 61 – 80 rokov) rokov; 59 % žien, 41 % mužov) prvýkrát hospitalizovaných v nemocnici s pyelonefritídou (PNF) v dôsledku urolitiázy zaznamenali 571 urogenitálnych karcinómov. Viac ako polovica urologických malignít bola diagnostikovaná počas prvých 6 mesiacov po PNF, čo zodpovedá výraznému zvýšeniu SIR pre UTUC (24-krát), RCC (18-krát) a BC (12-krát), ktoré ale zostalo dlhodobo elevované u žien v porovnaní s rizikom u bežnej populácie. Autori vyrátali, že 67 pacientov hospitalizovaných s PNF by potrebovalo cieľné vyšetrenie na zistenie jedného ďalšieho urogenitálneho karcinómu do 6 mesiacov od prijatia do nemocnice. Vzhľadom na nedostatočný dizajn štúdie nie je však možné tento záver všeobecne akceptovať. Jedna z taiwanských kohortových štúdií (12 694 osôb) preukázala štatisticky významné ($p < 0,001$) zníženie výskytu urologickej malignity v skupine pacientov, ktorí absolvovali intervenčnú terapiu močových kameňov do troch mesiacov od zistenia urolitiázy, v porovnaní s neskôr ošetrovanými alebo neliečenými jedincami (10).

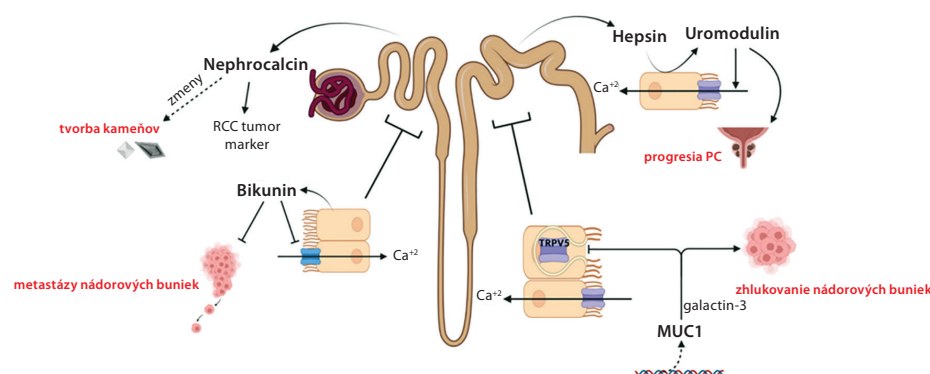
Možná spoločná patofyziológia urolitiázy a niektorých urologických malignít

Celkom všeobecne je prijatý patofyziologický súvis medzi UTUC u pacientov s dlhodobou prítomnosťou nefrolitiázy. Chronické podráždenie konkrementom, zápal/infekcia vedú k hyperplázii v renálnom epiteli a tieto bunkové zmeny môžu progredovať do otvoreného karcinómu, prípadne v dôsledku dysplázie dochádza k dediferenciácii na SCC alebo adenokarcinóm (11). Prostredníctvom oxidačného stresu môžu zápalové procesy spôsobiť mutácie bunkovej DNA (deoxyribonucleic acid) pri vytváraní voľných radikálov a aktívnych medziproduktov, ktoré organizmus nedokáže neutralizovať a odstraňovať. Čím dlhšie zápal trvá, tým väčšia je pravdepodobnosť vzniku malignity. Súbor kľúčových proteínov (myeloperoxidázový reťazec A, α -defenzín, kalgranulín a pod.) produkovaných počas tvorby kameňov (aj v dôsledku sprievodnej hyperoxalúrie) by tiež mohol funkčne prispieť k rozvoju malignity (12). Rovnako kryštály COM (calcium oxalate monohydrate/monohydrát šťaveľanu vápenatého) sú schopné indukovať karcinogénne znaky v nerakovinových

bunkách obličiek (13). Vzhľadom na vysokú mieru spoločného výskytu corpora amylacea/prostatolitií a karcinómu prostaty sa predpokladá, že zápalové procesy zahŕňajúce vyššie uvedené bielkovinové zložky prispievajú aj k malignizácii tkaniva predstojnej žľazy (14). Baktérie môžu podporovať priame začlenenie proteínov do matrice konkrementu. Nedávno bola naznačená súvislosť medzi nefrolitiázou a progresiou renálnej fibrózy, ktorá následne predisponuje nielen na horšiu funkciu obličiek, ale aj na vyššie riziko renálneho karcinómu. Veľký význam sa pripisuje najmä transkripčným faktorom (Twist), ktorý je okrem iného dôležitý aj pre progresiu/metastázovanie nádorového procesu (15). Bežné patofyziologické dráhy spojené so spracovaním a metabolizmom vápnika rovnako môžu byť základom urogenitálnej malignity aj urolitiázy – napr. dystrofické kalcifikácie steny močového mechúra spojené s BC a pod. (16).

Existuje niekoľko potenciálnych mechanizmov, ktorými aj aberantné signálne dráhy môžu viesť k progresii nielen urolitiázy, ale aj urogenitálnej neoplazmy. Poukazuje sa na viacero látok (najmä bielkovinovej povahy) zapojených do týchto procesov (Obrázok 1) (11). Bikunín (inhibitor proteázy Kunitzovho typu) sa nachádza v proximálnych tubuloch a tenkom zostupnom segmente nefrónu v blízkosti Henleho slučky, zvyčajne inhibuje tvorbu urolitiázy a má protizápalové a antimetastatické funkcie v humánnych nádorových bunkách. Znížená koncentrácia bikunínovej mRNA (messenger ribonucleic acid) v obličkových bunkách sa pri renálnom karcinóme považuje za zlý prognostický marker (17). Dysregulácia bikunínu a jeho potenciálny pokles môže zvýšiť pravdepodobnosť vývoja nefrolitiázy a/alebo progresie obličkových malignít, ale potvrdenie tejto hypotézy si vyžaduje ďalšie skúmanie. Hepsín (transmembránová serínová proteáza) je produkovaný v renálnych endotelových bunkách a iniciuje uvoľňovanie uromodulínu v moči, čo zvyšuje reabsorpciu vápnika v distálnych stočených tubuloch nefrónu indukciou TRPV5 kanálov (transient receptor potential channel vanilloid subtype 5) a zároveň ovplyvňuje progresiu PC. Hepsín vykazuje onkogénne vlastnosti prostredníctvom narušenia epitelu a ovplyvňovaním bunkovej proliferácie, zápalových

Obr. 1. Súhrn bunkových mechanizmov zapojených do tvorby konkrementov a možného vývoja urogenitálneho karcinómu (obličky, prostaty) (11)



Ca – calcium, MUC1 – mutation in mucin 1 (špecifická génová mutácia v mucíne 1), PC – prostate cancer (karcinóm prostaty), RCC – renal cell carcinoma (karcinóm z obličkových buniek), TRPV5 – transient receptor potential channel vanilloid subtype 5 (prechodný receptorový potenciál vanilloidný podtyp 5)

kaskád a tyrozín-kinázových signálnych dráh. Uromodulín hrá úlohu pri ochrane pred tvorbou nefrolitiázy znížením koncentrácie kalcia v moči. Inhibitory hepsínu sú potom dôležité na zvýšenie množstva uromodulínu v renálnych tubuloch, s následným znížením kalciovej mineralizácie. V súčasnosti sa pracuje na vývoji malomolekulových inhibítorov hepsínu, ktoré sa v počiatočných štádiách výskumu javia ako sľubné nielen na minimalizáciu tvorby konkrementov, ale aj na ovplyvnenie progresie PC. Presné mechanizmy týchto procesov však stále nie sú plne objasnené (18, 19, 20, 21). Nefrokalcín (kyslý glykoproteín produkovaný proximálnymi tubulmi nefrónu) patrí medzi inhibítory tvorby urolitiázy, ale zmeny v jeho proteínovej štruktúre môžu zvrátiť pôvodný efekt a predisponovať ako na vývoj konkrementov, tak aj na zvýšenie jeho produkcie v bunkách primárnych RCC. Koncentrácie tohto už „zmeneného“ glykoproteínu narastajú s progresiou malígneho ochorenia. U väčšiny osôb s RCC sa nefrokalcín normalizuje po odstránení nádoru (11, 22, 23). Napriek tomu je však potrebné tieto poznatky ešte overiť a definitívne potvrdiť. Špecifická génová mutácia v mucíne 1 (MUC1 – mutation in mucin 1) spôsobuje tubulo-intersticiálne ochorenie obličiek a nefrolitiázu. MUC1 tvorí mriežku s N-glykánom renálneho vápnikového kanála TRPV5 (transient receptor potential channel vanilloid subtype 5) cez galektín-3, čím sa mení aktivita reabsorpcie kalcia a zvyšuje nielen tvorba konkrementov, ale aj pravdepodobnosť progresie/metastázovania malignity prostredníctvom klastro-

vania MUC1 na povrchu nádorových buniek (11, 24, 25). Všetky vyššie spomenuté proteíny je potrebné ďalej skúmať, aby sa lepšie porozumelo ich funkčnému príspevku k vzniku urolitiázy a alebo zhubných procesov, čo by mohlo odhaliť nové možnosti prevencie a liečby týchto ochorení (11).

V poslednom čase sa intenzívne zisťuje úloha extracelulárnych membránových vezikul (tzv. exozómov) v súvislosti s tvorbou kameňov a potenciálnou nádorovou progresiou. Mikrovezikuly generované nádorovými bunkami sú určite dôležité pre celulárne interakcie v mikroprostredí napr. RCC – tu exozómy podporujú rast malígnych buniek, vyhýbanie sa imunitnej odpovedi, inváziu do tkaniva a pod. (26). Exozómy odvodené od makrofágov sa čiastočne podieľajú aj na imunitnom procese a zápalovej kaskáde, ktorá sa často vyskytuje v patogenéze napr. obličkových kameňov. Lepšie pochopenie tejto problematiky môže viesť k identifikácii nových klinicky využiteľných biomarkerov u osôb s rizikom vzniku a vývoja urolitiázy. Hypoteticky, vhodná modifikácia imunitnej odpovede by napr. mohla zmeniť predispozíciu progresie malignity u jedincov, u ktorých sa už vyvinuli močové konkrementy (27, 28, 29).

Potenciálne genetické spojenie

Faktory genetickej náchylnosti a rodinnú anamnézu je možné identifikovať ako pri urolitiáze, tak aj pri viacerých urogenitálnych malignitách (PC, UTUC, BC, RCC), ale dôkazy o vzájomnom prepojení týchto dvoch klinicky a prognosticky odlišných stavov

sú zatiaľ nedostatočné (30). Štúdie dvojčiat odhadujú dedičnosť nefrolitiázy a hyperkalciúrie na 45 – 57 % (31, 32). K tvorbe kameňov prispieva niekoľko génov a molekulárnych dráh. V predispozícii nefrolitiázy zohrávajú dôležitú úlohu viaceré transportéry a kanály: ióny, protóny a aminokyseliny, signálne dráhy receptora citlivého na vápnik (napr. receptor spojený s G proteínom) a metabolické dráhy pre vitamín D, oxalát, cysteín, puríny a kyselinu močovú. Boli identifikované konkrétne genotypy, ktoré môžu zvýšiť riziko nefrolitiázy, bol zistený nový génový lokus (na chromozóme 9q33.2-q34.2) pre autozomálne dominantnú nefrolitiázu (33, 34, 35). Preukázala sa slabá súvislosť medzi kameňmi v močovom mechúre a PC, zatiaľ čo ureterolitiáza a cystolitiáza vykazovali spojenie aj s karcinómom slinných žliaz, hoci základné princípy nie sú dostatočne pochopené (30, 36). Rôzne mechanizmy, ktoré riadia patofyziológiu vývoja nádoru a tvorbu urolitiázy, sa môžu potenciálne zblížovať a prekrývať, ale určité demografické charakteristiky a súbežné ochorenia môžu mať mäťuci efekt pri hodnotení tých jedincov, ktorí sú už geneticky predisponovaní. Dôkazy o genetickom spojení medzi tvorbou kameňov a progresiou urologickej malignity sú obmedzené. Lepšie porozumenie genómovej a molekulárnej podstaty urolitiázy pomôže identifikovať osoby, ktoré sú náchylnejšie na tvorbu konkrementov a mohli by byť aj vo väčšom riziku karcinogenézy.

Metabolické faktory/metabolický syndróm

Je zrejmé, že môže existovať recipročný vzťah medzi vznikom kameňov a metabolickým syndrómom (MS), ktorý je definovaný ako spoločný výskyt viacerých kardiovaskulárnych rizikových faktorov (inzulínová rezistencia, obezita, dyslipidémia, hypertenzia). Strava, životný štýl a iné zdravotné stavy predisponujú na vznik urolitiázy a môžu sa prekrývať aj s tými, ktoré prispievajú k MS. MS spôsobuje poruchu amoniogenézy v proximálnom stočnom tubule nefrónu, čím prispieva ku kyslosti moču/kameňom z kyseliny močovej a môže byť aj hnacím motorom malignity (RCC, PC) (37, 38, 39, 40). Súhra medzi RCC a MS je zaujímavým príkladom paradoxného účinku adipozity a tumorigenézy. Hoci sa ukázalo,

že MS a zvýšená centrálna obezita zvyšujú riziko RCC, závažnosť malígneho ochorenia je častokrát nižšia (dlhší interval bez progresie, lepšie celkové prežívanie) v porovnaní s RCC u jedincov bez MS. Predpokladanou príčinou môže byť prítomnosť zvýšeného zápalového prostredia a produkcie cytokínov tukovými bunkami, ktoré slúžia ako prokarcinogénne mediátory (11).

Konkrementy z kyseliny močovej a/alebo z oxalátu vápenatého bývajú častokrát pozorované u diabetických pacientov a predpokladá sa, že základná patofyziológia tvorby urolitiázy súvisí s inzulínovou rezistenciou, litogénnym profilom moču a diétnymi faktormi. Inzulínová rezistencia vedie k zvýšenému vylučovaniu vápnika/následnej tvorbe kalciových kameňov a porucha renálnej amoniogenézy spôsobuje nižšie pH moču a priaznivejšie prostredie pre tvorbu urátovej a/alebo zmiešanej urátovo-kalcium oxalátovej litiázy (11). Vyššie koncentrácie glukózy v moči zvyšujú výskyt infekcií močových ciest (IMC), čo tiež predisponuje na tvorbu močových konkrementov (41). Prospektívna štúdia preukázala významný výskyt diabetes mellitus (DM) u pacientov s RCC (19,7 %) oproti jedincom bez RCC (12,8 %), pričom diabetici mali vyššiu mieru nádorovej recidívy a aj viac metastáz (42).

Obezita je tiež spojená s nadmerným nutričným príjmom litogénnych látok (vápnik, oxalát, sodík, vedľajšie produkty živočíšnych bielkovín atď.), čo napomáha zvýšenej tvorbe močových konkrementov. Niektoré intervenčné spôsoby riešenia nadmernej hmotnosti (napr. určité typy „bypassov“ žalúdka) môžu tiež prispieť k iniciácii urolitiázy v dôsledku enterickej hyperoxalúrie spôsobenej narušenou enterohepatálnou cirkuláciou žlče. Obezita je aj jedným z dobre etablovaných rizikových faktorov RCC. Metaanalýza 21 kohortových štúdií zahŕňajúcich 15 444 obéznych pacientov zistila relatívne riziko (RR – relative risk) 1,77 rozvoja RCC u obéznych v porovnaní s neobéznychmi pacientmi; pričom riziko sa zvýšilo o 4 % pri každom náraste BMI (body mass index) o 1 kg/m² a BMI ≥ 35 kg/m² predstavoval o 71 % zvýšené riziko RCC (41). Mechanizmy, ktorými obezita a DM ovplyvňujú karcinogézu obličiek, neboli zatiaľ dostatočne vysvetlené, ale predpokladá sa,

že zahŕňajú inzulínovú rezistenciu a vplyv určitých rastových faktorov vrátane IGF-1 (insulin like growth factor-1/rastový faktor-1 podobný inzulínu), pohlavných steroidných hormónov a biochemických markerov (napr. adiponektín) (11).

Hypertenzia je ďalším stavom, o ktorom sa uvádza, že zvyšuje riziko nefrolitiázy a tiež rozvoja RCC. Osemročná prospektívna štúdia s 280 osobami preukázala, že u pacientov s hypertenziou sa výrazne zvýšil výskyt urolitiázy (kalciovej a/alebo urátovej) v porovnaní s jedincami s normálnym tlakom krvi (TK) (14 % oproti 3 %), pričom hypertenzia bola prediktívnym determinantom recidívy tvorby kameňov (43). Existuje niekoľko potenciálnych vysvetlení takejto asociácie, ktoré sa pripisujú najmä hyperkalcórii vyvolanej hypertenziou. Nadmerné vylučovanie vápnika močom zaznamenané u hypertonikov môže byť čiastočne spôsobené primárnymi poškodením/defektmi obličkových tubulov v dôsledku zvýšeného vaskulárneho tlaku pri hypertenzii. Prípadná expanzia efektívneho cirkulujúceho objemu znižuje reabsorpciu sodíka v proximálnom tubule a hrubej vzostupnej slučke nefrónu, s následným znížením spätného vstrebávania vápnika a zvýšením jeho exkrécie. Vysoký príjem soli v potrave môže podporiť hypertenziu prostredníctvom objemovej expanzie a tvorbu urolitiázy zvýšením expresie kalcia a kyseliny močovej v moči a zároveň znížením vylučovania citrátu a chelátorov vápnika (11, 43, 44). Veľká prospektívna štúdia využívajúca údaje z Kórejského národného systému zdravotného poistenia zistila, že ľudia s hypertenziou mali vyššie riziko akéhokoľvek karcinómu obličky. Riziko RCC významne rástlo úmerne k vyšším hodnotám systolického alebo diastolického TK v závislosti od dávky antihypertenzív a miery ich efektivity (45). Riziko každého nárastu systolického alebo diastolického TK o 10 mmHg sa považuje za spojené s 10 % a 22 % zvýšeným rizikom karcinómu obličky (46). Napriek vysokej korelácii medzi obezitou a hypertenziou sa ukázalo, že ich asociácie s rizikom obličkovej malignity sú navzájom nezávislé. Riziko renálneho nádoru je vyššie medzi jedincami, ktorí sú súčasne obézni a aj hypertonici, v porovnaní s tými, ktorí majú len jeden z týchto stavov (47). Biologické mechanizmy, ktoré sú

základom asociácie medzi hypertenziou a RCC sú nejasné, predpokladá sa však, že zahŕňajú chronickú renálnu hypoxiu a peroxidáciu lipidov s tvorbou reaktívnych foriem kyslíka (11).

Fajčenie, konzumácia alkoholu, pohlavie

Fajčenie môže predisponovať na tvorbu konkrementov, najmä ako nezávislý rizikový faktor rozvoja kalciovej urolitiázy (48). Pacienti, u ktorých sa vyvinul obličkový kameň, mali vyššiu mieru fajčenia v porovnaní s osobami bez nefrolitiázy v anamnéze (21 % verzus 7 %, $p = 0,02$) (49). Fajčenie zvyšuje koncentrácie vazopresínu, čo vedie k slabšiemu prietoku moču a jeho výdaju v nižšom objeme, s následným nárastom rizika tvorby kameňov (50). Fajčenie je však tiež etablovaným rizikovým faktorom pre viaceré urologické malignity (RCC, BC, UTUC, PC a pod.), pretože spôsobuje uvoľňovanie reaktívnych foriem kyslíka, s následným oxidačným stresom/chronickou hypoxiou tkanív v dôsledku vplyvu oxidu uhoľnatého, čo však môže rovnako prispieť aj k iniciácii urolitiázy (51). Štúdie ukázali 52 % zvýšené riziko vzniku RCC u súčasných fajčiarov (s horším celkovým prežívaním) a 25 % zvýšené riziko u bývalých fajčiarov, tento vzťah je závislý od dávky/intenzity a trvania fajčenia (52). Okrem toho sa ukázalo, že delécie v chromozóme 3p (časté miesto genetických zmien v RCC a pod.) sú bežnejšie v periférnych krvných bunkách pacientov s RCC v porovnaní s kontrolnými jedincami po liečbe benzo(a)pyréndiol epoxidom, hlavnou zložkou cigaretového dymu (53).

Konzumácia alkoholu má paradoxnú úlohu faktora, ktorý prispieva k tvorbe konkrementov a/alebo vývoju malignity. Súhrnná analýza 12 prospektívnych štúdií (530 469 žien a 229 575 mužov) preukázala, že osoby s vyššou konzumáciou alkoholu (≥ 15 g/deň) majú odhadované 28 % zníženie rizika RCC (54). Tento inverzný vzťah bol pozorovaný pre všetky typy alkoholických nápojov vrátane piva, vína a likérov. Aj v dvoch ďalších metaanalýzách bola konzumácia alkoholu spojená s nižším rizikom vzniku RCC v porovnaní s absolútnou abstinenciou a nezmenila sa ani po vynechaní fajčenia, úprave BMI alebo korekcii hypertenzie (11). Podobné trendy sa pozorovali aj pri hodnotení rizika urolitiázy. Veľká prospektívna

štúdia dospela k záveru, že osoby, ktoré vypili 30 – 59,9 g alkoholu denne, mali nižšie riziko nefrolitiázy v porovnaní s abstinentmi (55). Naopak zvýšený výskyt urotelových nádorov (BC, UTUC) bol zaznamenaný u tých, ktorí požívali alkohol, verzus u tých, ktorí nikdy nepili alkohol ($p = 0,001$) (56). Potenciálne súvislosti medzi konzumáciou alkoholu a rizikom urolitiázy/malignity si vyžadujú ďalšie skúmanie.

Pohlavie môže taktiež zohrávať úlohu pri vzniku ako močových kameňov, tak aj urologických malignít. Vo všeobecnosti je prevalencia nefrolitiázy vyššia u mužov ako u žien (10,6 % verzus 7,1 %) a tento trend sa prejavuje aj pri karcinóme obličky (a to ako RCC, tak aj TCC) – RCC je u mužov 2-krát a TCC 3-krát častejší (2, 4, 11). Aj keď mužské pohlavie predisponuje na väčšiu pravdepodobnosť iniciácie BC, ženy majú vyššie riziko výskytu pokročilejšieho ochorenia s horšou mierou prežitia (57). Základná patofyziológia je nejasná, hoci sa predpokladá, že muži môžu byť viac vystavení odlišným stravovacím (viac litogénnych a karcinogénnych potravín) alebo environmentálnym faktorom, ktoré by u nich mohli zvýšiť riziko vývoja urolitiázy/malignizácie. Muži sú tiež častejšími fajčiarimi v porovnaní so ženami, čo tiež môže byť potenciálnym rizikovým faktorom ako pre rozvoj nefrolitiázy, tak aj napr. RCC. Veľa postulátov však zostáva neoverených. Niektoré možné spoločné mechanizmy, ktoré prispievajú k tvorbe urolitiázy a zároveň aj k riziku vzniku RCC, ukazuje tabuľka 1 (11).

Záver

Urolitiáza a urologické malignity sa v bežnej populácii a v klinickej praxi vyskytujú pomerne často. Patogenéza oboch typov ochorení je pravdepodobne prepojená prostredníctvom rôznych lokálnych a celkových mechanizmov, ktoré sa začínajú objasňovať aj na molekulárnej úrovni (Obr. 1) (11). Vzhľadom na zložitosť klinických stavov je potrebné zväžiť potenciálnu zmes súbežných environmentálnych, genetických a mechanických (stáza moču, chronický zápal a pod.) faktorov, ktoré môžu prispieť k obom ochoreniam. Význam sa začína pripisovať proteínovým zmenám v exozómoch odvodených z makrofágov v zápalovej kaskáde nefrolitiázy, vyvolaných kryštálmi COM v renálnom interstíciu (11, 13, 28, 58). Samozrejme existujú určité demografické a komorbídne charakteristiky, ktoré môžu spôsobovať náchylnosť na iniciáciu močových kameňov a niektorých urologických karcinómov nezávisle, bez akejkoľvek vzájomnej patologickej asociácie.

Z klinického hľadiska môže byť urolitiáza prekážkou v onkologickej starostlivosti v dôsledku renálnej obštrukcie. Konkrementy usadené v močovode najčastejšie dokážu brániť odtoku moču z obličiek, s následnou poruchou ich funkcie. Rovnako však aj nádorové procesy (RCC, PC, BC, UTUC a pod.) môžu mechanickým útlakom a/alebo ďalšími spôsobmi (napr. narušenie urotelovej bariéry tumorom s uľahčením vstupu infekcie) vytvoriť stázu moču na akejkoľvek úrovni uropoetického

systému. Zrejme by bolo užitočné venovať zvýšenú onkologickú pozornosť dospelým > 50 rokov, ktorí musia byť hospitalizovaní pre PNF (9, 11). Nákladová efektívnosť aktívneho sledovania okultného karcinómu u pacientov s urolitiázou však nebola stanovená. Vzhľadom na to, že mnohé chemoterapeutiká sa vylučujú obličkami, zhoršená renálna funkcia môže brániť bezpečnému podávaniu chemoterapie (CHT), čo vedie k narušeniam a oneskoreniam v onkologickej starostlivosti. Moč stagnujúci nad prekážkou je náchylný na infekciu, ktorá môže byť obzvlášť nebezpečná u imunokompromitovaných pacientov s vysokým rizikom sepsy. V takýchto prípadoch je nevyhnutné urýchlené uvoľnenie postihnutej obličkovej jednotky (stent, nefrostómia). Okrem toho môže byť CHT (pre RCC, BC) sama o sebe litogénna v dôsledku terapiou vyvolanej apoptózy buniek a následného úniku ich intracelulárneho obsahu (napr. kyseliny močovej) do obehu. Sekundárne nahromadenie takýchto látok alebo rýchla bunková smrť vedie k niekoľkým nepriaznivým fyziologickým následkom, ktoré sú súhrnne známe ako syndróm rozpadu nádoru (11, 59).

Napriek všetkým pokrokom je súčasné pochopenie vzťahu medzi urolitiázou a rozvojom malignity nedostatočné z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch a zostáva väčšinou na úrovni hypotéz. Mechanizmy spájajúce tvorbu močových kameňov a onkogenézu sú určite multifaktoriálne a značne variabilné v závislosti od typu malignity a typu kameňa. Prebiehajúci

Tab. 1. Možné spoločné mechanizmy, ktoré prispievajú ako k tvorbe urolitiázy, tak aj k riziku karcinómu močových ciest (11)

Typ/mechanizmus	Prispievateľ	Riziko urolitiázy	Riziko karcinómu
Genetický	Kombinovaná dedičnosť	Dedičnosť tvorby kameňov 46 % u žien, 57 % u mužov (31)	RCC (SIR 1,04, 95 % CI 0,89 – 1,20) u pacientov s urolitiázou v rodinnej anamnéze (30)
Genetický	Pohlavie	Prevalencia kameňov u mužov 10,6 % verzus 7,1 % u žien (2)	U mužov: RCC 2-krát častejšie (3), TCC 3-krát častejšie (11)
Súbežné ochorenie	Obezita	Zvýšenie incidencie o 20 – 42 % so zvyšujúcim sa BMI (11)	RR 1,77 pre rozvoj RCC u obezických pacientov v porovnaní s neobezickými (41)
Súbežné ochorenie	Diabetes mellitus (DM)	OR 6,9 (95 % CI 5,5 – 8,8) pre tvorbu kameňov z kyseliny močovej u pacientov DM 2. typu (11)	1,5-násobný nárast výskytu DM u pacientov s RCC verzus bez RCC (42)
Súbežné ochorenie	Hypertenzia (HTN)	Výskyt tvorby kameňov 14 % u pacientov s HTN verzus 3 % u pacientov s normálnym TK (43)	Zvýšenie rizika RCC s každým zvýšením systolického alebo diastolického TK o 10 mmHg (46)
Environmentálny	Fajčenie	OR 1,66 (95 % CI 1,11 – 2,50) pre kalciovú urolitiázu u pacientov, ktorí fajčia (48)	52 % zvýšenie rizika vzniku RCC u súčasných fajčiarov a 25 % u bývalých fajčiarov (52)
Environmentálny	Alkohol* (?)	HR 0,79 (95 % CI 0,72 – 0,87) pre riziko nefrolitiázy u tých, ktorí vypili > 1 alkoholický nápoj verzus s nealkoholickými konzumentmi (55)	28 % zníženie rizika RCC u tých, ktorí konzumujú > 1 alkoholický nápoj denne (54)

*Tieto štúdie ukazujú, že vyššia konzumácia alkoholu znižuje riziko tvorby kameňov a karcinómu obličiek. Dôkazy však boli v rozpore s inými štúdiami a tento vzťah je potrebné ďalej skúmať.

BMI – body mass index (index telesnej hmotnosti), CI – confidence interval (interval spoľahlivosti), HR – hazard ratio (pomer nebezpečnosti), OR – odds ratio (pomer šanci), RCC – renal cell carcinoma (karcinóm z obličkových buniek), RR – relative risk (relatívne riziko), SIR – standard interval ratio (štandardný intervalový pomer), TCC – transitional cell carcinoma (karcinóm z prechodných buniek)

technologický výskum pri skúmaní spoločných biomechanických dráh, najmä v kontexte zápalových markerov a dysregulácie reabsorpcie vápnika, poskytne cenné poznatky, ktoré zrejme posunú naše znalosti v tejto oblasti.

LITERATÚRA

1. Skolarikos A, Jung H, Neisius A, et al. EAU guidelines on urolithiasis. [Internet]. [cited 2024 July 14]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
2. Scales C, Smith A, Hanley J, et al. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160-165.
3. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain O, et al. The risk of kidney cancer with patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2015;108(3):205-212.
4. Chow W, Lindblad P, Gridley G, et al. Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(19):1453-1457.
5. Shih C, Chen Y, Ou S, et al. Urinary calculi and risk of cancer: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e342.
6. Van de Pol J, van den Brandt P, et al. Kidney stones and the risk of renal cell carcinoma and upper tract urothelial carcinoma: the Netherlands cohort study. *Br J Cancer*. 2019;120(3):368-374.
7. Warli S, Mantiri B, Sihombing B, et al. Nephrolithiasis – associated renal cell carcinoma in patients who underwent nephrectomy: a single center experience. *World J Oncol*. 2023;14(1):94-100.
8. Yu Z, Yue W, Jiuzhi L, et al. The risk of bladder cancer in patients with urinary calculi: a meta-analysis. *Urolithiasis*. 2018;46(6):573-579.
9. Seggard K, Veres K, Norgaard M, et al. Pyelonephritis in persons after age 50 as a clinical marker of urogenital cancer. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(1):87-91.
10. Lin C, Huang W, Fan W, et al. Associations between interventions for urolithiasis and urinary tract cancer among patients in Taiwan. *Medicine*. 2016;95:49:e5594.
11. Mihalopoulos M, Yaghoubian A, Razdan S, et al. Understanding the link between kidney stones and cancers of the upper urinary tract and bladder. *Am J Clin Exp Urol*. 2022;10(5):277-298.
12. Raghavendran M, Rastogi A, Dubey D, et al. Stones associated renal pelvic malignancies. *Indian J Cancer*. 2003;40(3):108-112.
13. Peeraen P, Boonmark W, Putpeerawit P, et al. Calcium oxalate crystals trigger epithelial – mesenchymal transition and carcinogenic features in renal cells: a crossroad between kidney stone disease and renal cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2022;11:62.
14. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, et al. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflamm Res*. 2018;67(10):801-812.
15. Hu H, Chen D, Wang Y, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 2018;292:76-83.
16. Magers M, Kaimakiotis H, Barboza M, et al. Clinicopathological characteristics of pT0N0 urothelial carcinoma following neoadjuvant chemotherapy and cystectomy. *J Clin Pathol*. 2019;72(8):550-553.
17. Bayraktar E, Igci M, Erturhan S, et al. Reduced gene expression of bikunin as a prognostic marker for renal cell carcinoma. *Exp Oncol*. 2014;36(2):107-111.
18. Blaj V, Li M, Ho S, et al. Design of drug-like hepsin inhibitors against prostate cancer and kidney stones. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(7):1309-1320.
19. Lu L, Cole A, Huang D, et al. Clinical significance of hepsin and underlying pathways in prostate cancer. *Biomolecules*. 2022;12(2):203.

Dôležité sa ukazuje častejšie využívanie nových zobrazovacích postupov a tiež detailnejšie skúmanie patofyziológie MS. Je potrebné pokračovať v identifikácii prekrývajúcich sa biologických ciest, ktoré možno využiť na ďal-

šie pochopenie simultánnej detekcie (aj s pomocou zatiaľ nedostatočných molekulárnych postupov) a zlepšenie manažmentu oboch chorôb, ktoré s veľkou pravdepodobnosťou spolu súvisia viac, ako si myslíme.

20. Damalanka V, Han Z, Karmakar P, et al. Discovery of selective matriptase and hepsin serine protease inhibitors: useful chemical tools for cancer and cell biology. *J Med Chem*. 2019;62(2):480-490.
21. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: roles in health and disease. *Annu Rev Physiol*. 2021;83:477-501.
22. Michaels E, Grosh L, Nakagawa Y, et al. Immunohistochemical localization of nephrocalcin, a kidney-specific glycoprotein, to renal cell carcinoma. *Urology*. 1988;32(5):920-924.
23. Nakagawa Y. Properties and function of nephrocalcin: mechanism of kidney stone inhibition or promotion. *Keio J Med*. 1997;46(1):1-9.
24. Nie M, Bal M, Yang Z, et al. Mucin-1 increases renal TRPV5 activity in vitro, and urinary levels associates with calcium nephrolithiasis in patients. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(11):3447-3458.
25. Yu L, Andrews N, Zhao Q, et al. Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion. *J Biol Chem*. 2007;282(1):773-781.
26. Mao W, Wang K, Wu Z, et al. Current status of research on exosomes in general, and for the diagnosis and treatment of kidney cancer in particular. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):305.
27. Wang L, Yang G, Zhao D, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: role of remote Mir-19b-3p. *Mol Cancer*. 2019;18(1):86.
28. Singhto N, Kanlaya R, Nilnumkhum A, et al. Roles of macrophage exosomes in immune response to calcium oxalate monohydrate crystals. *Fron Immunol*. 2018;9:316.
29. Wang Q, Sun Y, Yang Y, et al. Quantitative proteomic analysis of urinary exosomes in kidney stones patients. *Transl Androl Urol*. 2020;9(4):1572-1584.
30. Hemminki K, Hemminki O, Försti A, et al. Familial risks between urolithiasis and cancer. *Sci Rep*. 2018;8(1):3083.
31. Goldfarb D, Avery A, Beara-Lasic R, et al. A twin study of genetic influences on nephrolithiasis in women and men. *Kidney Int Rep*. 2018;4(4):535-540.
32. Hemminki K, Hemminki O, Försti A, et al. Familial risks in urolithiasis in the population of Sweden. *BJU Int*. 2018;121(3):479-485.
33. Howles S, Thakker R. Genetics of kidney stone disease. *Nat Rev Urol*. 2020;17(7):407-421.
34. Sadeghi-Bojd S, Falsafinejad F, Danesh H, et al. Macrophage migration inhibitory factor-173 G>C gene polymorphism is associated with increased risk of nephrotic syndrome in children. *Iran J Kidney Dis*. 2019;13:232-236.
35. Ma G, Yuan Q, Wang Q, et al. Association between MIF-AS rs755622 and nephrolithiasis risk in Chinese population. *Med Sci Monit*. 2016;22:563-568.
36. Sun X, Kour B, Wang X, et al. Insights into association between urolithiasis and prostate cancer. *J Mens Health*. 2021;17(4):52-61.
37. Tang K, Liu H, Jiang K, et al. Predictive value of preoperative inflammatory response biomarkers for metabolic syndrome and post-PCNL systemic inflammatory response syndrome in patients with nephrolithiasis. *Oncotarget*. 2017;8(49):85612-85627.
38. Spatola L, Ferraro P, Gambaro G, et al. Metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: insulin resistance in focus. *Metabolism*. 2018;83:225-233.
39. Uzunlulu M, Telci Kakili O, Oguz A. Association be-

- tween metabolic syndrome and cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173-179.
40. Lifshitz K, Ber Y, Margel D. Role of metabolic syndrome in prostate cancer development. *Eur Urol Focus*. 2021;7:508-512.
41. Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 2014;135(7):1673-1686.
42. Song X, Fan B, Ma C, et al. Clinical research on the correlations between type 2 diabetes mellitus and renal clear cell carcinoma. *Zhonghua Wei Ke Za Zhi*. 2013;51(7):627-630.
43. Borghi L, Meschi T, Guerra A, et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int*. 1999;55(6):2397-2406.
44. Cupisti A, D'Alessandro C, Samoni S, et al. Nephrolithiasis and hypertension: possible links and clinical implications. *J Nephrol*. 2014;27(5):477-482.
45. Kim C, Han K, Choi H, et al. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nationwide population-based cohort study. *Hypertension*. 2020;75(6):1439-1446.
46. Hidayat K, Du X, Zou S, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017;35(7):1333-1344.
47. Setiawan V, Stram D, Nomura A, et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):932-940.
48. Liu C, Huang S, Wu W, et al. The impact of cigarette smoking, alcohol drinking and betel quid chewing on the risk of calcium urolithiasis. *Ann Epidemiol*. 2009;19(8):539-545.
49. Soueidan M, Bartlett S, Noureldin Y, et al. Leisure time physical activity, smoking and risk of recent symptomatic urolithiasis: survey of stone clinic patients. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(7-8):257-262.
50. Sun Y, Zhou Q, Zheng J. Nephrotoxic metals of cadmium, lead, mercury and arsenic and the odds of kidney stones in adults: an exposure-response analysis of NHANES 2007–2016. *Environ Int*. 2019;132:105115.
51. Jones P, Karim Sulaiman S, Gamage K, et al. Do lifestyle factors including smoking, alcohol, and exercise impact your risk of developing kidney stone disease? Outcomes of a systematic review. *J Endourol*. 2021;35(1):1-7.
52. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Diet, Nutrition, Physical Activity and Kidney Cancer. 2015. [Internet]. Available at: wcrf.org/kidney-cancer-2015.
53. Zhu Y, Horikawa Y, Yang H, et al. BPDE induced lymphocytic chromosome 3p deletions may predict renal cell carcinoma risk. *J Urol*. 2008;179(6):2416-2421.
54. Lee J, Hunter D, Spiegelman D, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):801-810.
55. Wang H, Fan J, Yu C, et al. Consumption of tea, alcohol and fruits and risk of kidney stones: a prospective cohort study in 0.5 million Chinese adults. *Nutrients*. 2021;13(4):1119.
56. Zaitzu M, Kawachi I, Takeuchi T, et al. Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer Epidemiol*. 2017;48:36-40.
57. Witjes J, Bruins H, Carrión A, et al. EAU guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer. [Internet]. [cited 2024 July 14]. Available from: <https://uroweb.org/guidelines>.
58. Thongboonkiet V. Roles for exosome in various kidney diseases and disorders. *Fron Pharmacol*. 2020;10:1655.
59. Kim M, Hopfer H, Mayr M. Uric acid, kidney disease and nephrolithiasis. *Ther Umsch*. 2016;73(3):159-165.