

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 štaveľanu 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 transkripčnému faktoru (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