

Profilaktyka w raku pęcherza moczowego

Anna Długosz¹, Ewelina Królik^{1, 2}

W artykule zwrócono uwagę na najważniejsze przyczyny zapadalności na raka pęcherza moczowego, związane ze stylem życia (palenie papierosów, niewłaściwa dieta) oraz narażeniem na czynniki rakotwórcze, i przedstawiono strategię chemoprewencji. W oparciu o aktualny stan wiedzy omówiono czynniki o udowodnionej i potencjalnej skuteczności obniżające zachorowalność.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2017; 2, 4: 321–327

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, czynniki środowiskowe, prewencja, dieta

Wstęp

Rak pęcherza moczowego jest najczęściej spotykanym nowotworem w obrębie układu moczowego i znajduje się na 9. miejscu wśród najczęściej diagnozowanych nowotworów. Rocznie odnotowywanych jest 330 000 jego nowych przypadków na świecie, a umieralność wynosi 130 000 osób w ciągu roku [1, 2]. Aktualnie około 2,7 miliona osób na świecie ma nowotwór pęcherza moczowego [2, 3].

Według statystyk prowadzonych przez National Cancer Institute rak pęcherza moczowego jest na 5. miejscu wśród najbardziej rozpowszechnionych typów nowotworów. Prognozowana liczba nowych zachorowań na raka pęcherza w Stanach Zjednoczonych w 2015 roku wyniesie 74 000, z czego 16 000 osób umrze z tego powodu. Jest on najczęściej diagnozowany pomiędzy 75 a 84 rokiem życia, częściej u mężczyzn niż u kobiet [3].

Rak przejściowokomórkowy (TCC — *transitional cell carcinoma*) jest dominującym typem histologicznym — stanowi 90% przypadków nowotworów pęcherza, z czego 70% to postać łagodna — rak pęcherza nienaciekający

mięśniówki (NMIBC — *non-muscle-invasive bladder cancer*), a 30% rak naciekający błonę mięśniową (MIBC — *muscle-invasive bladder cancer*) [4]. Niemniej jednak w ciągu 5 lat od pojawienia się cech wskazujących na rozwój guza około 40% łagodnych form (NMIBC) raka pęcherza ulega przejściu w formę inwazyjną [5].

Znaczącą rolę w procesie rozwoju raka pęcherza przypisuje się zewnętrznym czynnikom ryzyka. Do najczęściej wymienianych w literaturze należą: palenie tytoniu, narażenie na czynniki zawodowe (m.in. 2-naftyloaminę, 4-aminobifenyl, 4-nitrobifenyl, benzydynę, barwniki anilinowe, sadzę węglową) i czynniki związane z trybem życia oraz stosowaną dietą (ilość spożywanych płynów, kaloryczność posiłków, zawartość tłuszczów w pożywieniu). Konsumpcja owoców, warzyw, polifenoli zawartych w zielonej herbacie oraz podaż witamin i minerałów oceniana jest jako pozytywny element stylu życia [6, 7].

Celem tego artykułu jest przegląd piśmiennictwa dotyczącego badań nad prewencją w raku pęcherza. Omówione zostaną główne czynniki ryzyka i podstawowe zasady profilaktyki zachorowań (tab. I).

¹Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Wydział Lekarski Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Artykuł w wersji pierwotnej:

Długosz A, Królik E. Bladder cancer prevention. *NOWOTWORY J Oncol* 2017; 67: 251–256.

Należy cytować wersję pierwotną.

Tabela I. Strategie profilaktyki raka pęcherza moczowego

Czynniki o udowodnionej skuteczności	Czynniki o potencjalnej skuteczności
Zaprzestanie palenia papierosów i wyrobów tytoniowych	Zwiększona podaż polifenoli
Redukcja zawodowych czynników narażenia (aminy aromatyczne i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne [WWA])	Zwiększona podaż czystej wody pitnej
Redukcja narażenia na związki arsenu zawarte w wodzie pitnej	Zwiększona konsumpcja owoców i warzyw
Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), szczególnie selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy-2 (COX-2)	Zwiększona podaż witamin A, C, E
	Redukcja spożycia tłuszczów i produktów wysokokalorycznych

Palenie tytoniu

Badania prowadzone przez wiele zespołów na świecie potwierdzają związek pomiędzy paleniem tytoniu a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego oraz zależność pomiędzy statusem palenia (byli lub obecni palacze) a redukcją ryzyka zachorowania w przypadku byłych palaczy. Palenie tytoniu uznawane jest za najistotniejszy egzogenny czynnik ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego, powiązany z około 50% rozpoznawanych przypadków [8]. Palacze są obciążeni, w przybliżeniu, 3 razy większym ryzykiem rozwoju raka pęcherza w porównaniu do osób niepalących, a rzucenie palenia wiąże się z redukcją ryzyka rozwoju raka o 30% do 60% w ciągu 4 kolejnych lat od zaprzestania palenia [9, 10]. Istotny wpływ na częstość zachorowań ma także liczba wypalanych dziennie papierosów — w grupie palącej powyżej 2 paczek dziennie (40 papierosów) ryzyko rozwinięcia się raka pęcherza wzrasta ponad czterokrotnie. Badania wskazują także na zależność pomiędzy długością palenia (u osób palących 40 lat i więcej ryzyko zachorowania wzrastało ponad pięciokrotnie) oraz rodzajem papierosów (większa zapadalność wśród osób palących papierosy bez filtrów) [11, 12]. Wyszyński i wsp. w publikacji z 2014 r. wskazują także na pozytywny wpływ zaprzestania palenia na progresję lub nawrót raka pęcherza u chorych, u których został on już wcześniej wykryty [13]. Zwiększone ryzyko rozwoju raka pęcherza u palaczy związane jest z ich ekspozycją na specyficzne dla dymu tytoniowego związki chemiczne, takie jak: 4-aminobifenyl, akroleina, wolne rodniki tlenowe [6]. Największe znaczenie przypisuje się jednak aminom aromatycznym powstającym podczas spalania tytoniu. Dokładny mechanizm działania amin aromatycznych w przebiegu karcynogenezy raka pęcherza nie jest do końca poznany, chociaż największy udział przypisuje się karbokationom uwalnianym w pęcherzu podczas częściowej hydrolizy produktów II fazy biotransformacji, wydalanych z moczem. Badania przeprowadzone w poprzednich dekadach potwierdzają ich genotoksyczność, związaną ze zdolnością do tworzenia adduktów z DNA, które powodują mutagenезę. Wymieniane są także alternatywne lub dodatkowe mechanizmy działania amin aromatycznych, które mogą prowadzić do karcynogenezy. Należą do nich mechanizmy epigenetyczne, takie jak: nieprawidłowa metylacja DNA, remodeling chromatyny czy modyfikacje histonu [14].

Czynniki zawodowe

Narażenie zawodowe jest najczęściej badaną przyczyną rozwoju raka pęcherza [15]. Sugeruje się, że 5,3% wszystkich przypadków i 7,1% przypadków raka pęcherza u mężczyzn powstaje w wyniku narażenia na czynniki zawodowe [16]. Do najczęściej wymienianych przemysłowych związków chemicznych powodujących karcynogenезę należą: aminy aromatyczne (np. 2-naftyloamina, 4-aminodifenyl, 4,4'-matylenodianilina, 4-nitrobifenyl, benzydyna), WWA (np. naftalen, benzo[*a*]piren), smoła węglowa, barwniki anilinowe (np. metoksyanilina, matoksynitroanilina), polichlorowcowane dibenzodioksyny, dibenzofuran czy chlorowcowane węglowodory alifatyczne [7, 17, 18]. Ważną rolę odgrywają także metale takie jak: arsen, kadm, chrom, nikiel [18]. Cumberbatch i wsp. dokonali metaanalizy dotyczącej występowania raka pęcherza wśród różnych grup zawodowych. Przytoczone dane wskazują na różny profil wykonywanych zawodów, jednak związany z narażeniem na chemiczne kancerogeny. Najwyższym ryzykiem zachorowania na raka pęcherza obarczone są osoby pracujące z aminami aromatycznymi, podczas gdy największa śmiertelność notowana jest u osób narażonych na WWA i metale ciężkie [18]. Mimo większej świadomości dotyczącej higieny pracy i działań podejmowanych w tym obszarze redukcja narażenia zawodowego na związki rakotwórcze wciąż pozostaje ważnym elementem w profilaktyce raka pęcherza moczowego.

Czynniki środowiskowe

Arsen jest metalem naturalnie występującym w wodzie, glebie i powietrzu, zarówno w postaci organicznej, jak i nieorganicznej. Arsen jest pierwiastkiem szeroko rozpowszechnionym w środowisku. Występuje w ponad 160 minerałach i uwalniany jest do środowiska m.in. w procesie pozyskiwania metali z rud. Żywność produkowana w pobliżu hut miedzi jest zanieczyszczona związkami arsenu. Również intensywne stosowanie herbicydów i defoliantów na bazie związków arsenu przyczyniło się znacząco do zanieczyszczenia środowiska. Kancerogeny mechanizm działania arsenu na ludzki organizm nie jest do końca poznany, ale wiadomo, że narusza on homeostazę metali i grup SH, zaburza metylację DNA, wywołuje stres oksydacyjny, wpływa na proliferację komórek [19]. Nieorganiczne związki arsenu występujące w gruncie

wodzie pitnej są powszechnie znanymi kancerogenami powodującymi raka płuc i skóry [20], a ich norma stężenia w wodzie pitnej ustalona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO — World Health Organization) wynosi 10 µg/l [21]. Badania przeprowadzone na terenie Argentyny, Chile, USA i Tajwanu potwierdziły związek pomiędzy zanieczyszczeniem wody związkami arsenu a ryzykiem rozwoju raka pęcherza przy zawartości w wodzie pitnej > 0,2 mg/l [22–25].

Wśród czynników mających wpływ na rozwój raka pęcherza moczowego wymieniane jest także zakażenie pęcherza moczowego przywrą krwi (*Schistosoma haematobium*), wywołujące chorobę zwaną schistosomatozą. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że na zakażenie pasażerem najbardziej narażeni są mężczyźni krajów rozwijających się, takich jak Egipt czy Turcja [26, 27].

Dieta

Dzienne spożycie płynów

Opublikowane do tej pory wyniki badań epidemiologicznych dotyczące zależności pomiędzy podażą płynów a ryzykiem rozwoju raka pęcherza są rozbieżne [28–32].

Duża podaż płynów, poprzez wpływ na częstość i ilość oddawanego moczu, redukuje czas kontaktu pomiędzy kancerogenami występującymi w moczu a ścianami pęcherza, zmniejszając tym samym ryzyko rozwoju nowotworu [28]. Z drugiej strony woda pitna i inne napoje mogą być zanieczyszczone potencjalnymi kancerogenami, takimi jak produkty chlorowania czy arsen. Przyjmowanie w dużych ilościach zanieczyszczonych napojów prowadzi do zwiększenia stężenia kancerogenów w moczu, powodując przedostawanie się ich do głębiej położonych warstw ścian pęcherza, gdzie tworzą mutagenne addukty z DNA [29, 30].

Prospektywne, kohortowe badanie na grupie 47 909 uczestników wykazało, że zwiększenie podaży płynów wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia raka pęcherza. U osób spożywających większe ilości płynów (> 2531 ml/dzień) ryzyko rozwoju raka pęcherza malało około 2-krotnie w porównaniu do osób spożywających małe ilości płynów (< 1290 ml/dzień) [30].

Badanie przeprowadzone na grupie 427 pielęgniarek potwierdziło dodatkowo pozytywny wpływ przyjmowania dużych ilości płynów na ryzyko wystąpienia raka pęcherza u palących (ryzyko zachorowania malało o 38%) oraz na ryzyko powstania formy inwazyjnej raka pęcherza [29].

W badaniu European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) dotyczącym zależności pomiędzy ilością oraz rodzajem spożywanych płynów a ryzykiem rozwoju raka pęcherza stwierdzono brak wpływu ilości przyjmowanych płynów na rozwój raka [31]. Wang i wsp. w przeprowadzonym badaniu wykazali, że zwiększona łączna podaż płynów koreluje z 41-procentowym wzrostem ryzyka rozwoju raka pęcherza [32].

Rola, jaką spełnia podaż płynów w prewencji raka pęcherza, jest dodatkowo skomplikowana ze względu na różnorodność spożywanych napojów, które mogą wywoływać różny efekt w procesie kancerogenezy pęcherza. Do najczęściej wymienianych płynów należą: woda, herbata, kawa, napoje alkoholowe [28]. Przeprowadzone dotychczas badania potwierdzają korzystny wpływ picia wody, herbaty, wina czy mleka [28, 31, 32]. W odniesieniu do kawy dane są niejednoznaczne. Korzystne działanie może wiązać się z obecnością polifenoli, natomiast szkodliwe z obecnością akryloamidu [28, 33].

W związku z rozbieżnościami w danych dotyczącymi zalecanych ilości płynów i ich rodzaju, konieczne wydają się być przeprowadzenie kolejnych badań.

Spożycie tłuszczów

Dowody z literatury potwierdzające zależność między ilością i typem spożywanych tłuszczów a ryzykiem wystąpienia raka pęcherza moczowego są ograniczone i rozbieżne. Związane jest to w dużej mierze z brakiem odpowiednich danych epidemiologicznych. Przeprowadzone w latach 90. ubiegłego wieku w Hiszpanii i Szwecji badania wskazały na bezpośrednią zależność pomiędzy spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych pochodzących z tłuszczów zwierzęcych a zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka pęcherza [34, 35]. Podobne wnioski uzyskano w badaniach belgijskich, gdzie zaobserwowano także pozytywny wpływ diety śródziemnomorskiej (oliwa z oliwek) na redukcję zachorowalności na raka pęcherza [36]. Ostateczna metaanaliza przeprowadzona na podstawie 36 badań epidemiologicznych potwierdziła pozytywny wpływ tłuszczów nienasyconych znajdujących się w produktach pochodzenia roślinnego na zmniejszenie ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [37].

Spożycie warzyw i owoców

Ze względu na dużą zawartość witamin, minerałów, błonnika oraz innych związków bioaktywnych o potencjalnych właściwościach antykancerogennych warzywa i owoce są powszechnie uznanymi środkami w profilaktyce wielu nowotworów (m.in. żołądka, wątroby, jelit). Ich korzystne działanie wiąże się z pozytywnym wpływem na układ immunologiczny, właściwościami antyoksydacyjnymi oraz redukcją uszkodzeń DNA wywołanych stresem oksydacyjnym [38].

Metaanaliza, której wyniki zostały opublikowane w 2014 roku, potwierdza wpływ spożywania warzyw i owoców na obniżenie ryzyka wystąpienia raka pęcherza [39], natomiast wyniki opublikowane przez Park i wsp. sugerują, że zwiększona podaż warzyw i owoców może skutkować obniżeniem ryzyka raka jedynie u kobiet [40]. Xu i wsp. w przeprowadzonej metaanalizie potwierdzili korzystny wpływ spożywania jedynie zielonoliściastych warzyw [38].

W badaniach przeprowadzonych przez EPIC oraz Vieirę i wsp. nie zaobserwowano powiązań między spożyciem warzyw i owoców a zmniejszeniem ryzyka zachorowania na raka pęcherza [41, 42]. Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących wpływu poszczególnych owoców bądź warzyw na raka pęcherza konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań.

Polifenole obecne w diecie

Zielona herbata jest jednym z najczęściej konsumowanych napojów na świecie. Badania prowadzone na liniach komórkowych oraz modelach zwierzęcych potwierdziły jej silne działanie chemoprotekcyjne, wiążąc je z obecnością wysokich stężeń polifenoli [43, 44]. Zależność pomiędzy konsumpcją zielonej herbaty a redukcją ryzyka występowania wielu nowotworów jest powszechnie znana, a kolejne badania potwierdzają jej korzystne właściwości. Zielona herbata ma w swym składzie związki polifenolowe z grupy flawonoli, flawonoidów, proantocyjanidyn oraz kwasów fenolowych. Większość polifenoli obecnych w zielonej herbacie stanowią katechiny (inaczej flawonole), które są jej głównym składnikiem. Do katechin obecnych w liściach zielonej herbaty zaliczamy: epikatechinę (EC), galusan epikatechiny (ECG), epigallokatechinę (EGC) oraz galusan epigallokatechiny (EGCG), występujący w największej ilości [43].

W badaniu przeprowadzonym na modelach zwierzęcych polifenole zielonej herbaty wykazywały zdolność hamowania wzrostu raka pęcherza indukowanego pochodną nitrozoaminy [45]. Galusan epigallokatechiny w badaniu na myszach ze wszczepionymi podskórnie komórkami raka pęcherza wykazywał właściwości proapoptotyczne, działając hamująco na wzrost guza. Postulowanym mechanizmem apoptozy jest w tym przypadku aktywacja kaskady kaspaz, regulowanej przez białka rodziny Bcl-2 [46]. Badanie przeprowadzone na ludzkich komórkach raka pęcherza potwierdziło antyproliferacyjne właściwości galusanu epigallokatechiny. Dowiedziono także, że polifenon-60, galusan epikatechiny i ekstrakt z zielonej herbaty również charakteryzują się działaniem proapoptotycznym [44].

Zhou i wsp. w badaniu ekstraktu z granatu właściwego (*Punica granatum L.*) wykazali korzystne działanie proapoptotyczne owocu granatu w stosunku do ludzkich komórek raka pęcherza. Podobnie jak w przypadku zielonej herbaty, jego właściwości wiążą się z obecnością w jego składzie polifenoli, które powodują zahamowanie proliferacji komórek rakowych poprzez aktywację kaskady kaspaz [47].

W publikacjach można także odnaleźć informacje o korzystnym wpływie kurkuminy (będącej polifenolem), występującej pod postacią przypraw, na ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego. Mechanizm działania wiązany jest w tym przypadku z indukowaniem przez kurkuminę ekspresji cytoprotekcyjnego enzymu — oksygenazy-1 hemu [48].

Resweratrol, polifenol występujący w największych stężeniach w skórce czerwonych winogron, uznawany jest za czynnik chemoprotekcyjny oraz przeciwnowotworowy. W badaniu przeprowadzonym przez Stocco i wsp. resweratrol zastosowany w wysokich dawkach ($> 25 \mu\text{M}$) indukował apoptozę ludzkich komórek raka pęcherza moczowego ECV304 [49].

Witaminy i minerały

Witaminy, głównie A, C i E, są substancjami znanymi ze swoich właściwości antyoksydacyjnych. Wiele przeprowadzonych dotychczas badań wskazuje na fakt, że przyjmowanie witamin antyoksydacyjnych może chronić przed oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA poprzez neutralizowanie działania wolnych rodników [50]. Zwiększona podaż w diecie witamin A, C, E wydaje się mieć także korzystny wpływ na ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego.

Witamina C

Witamina C (kwas askorbinowy) jest antyoksydantem, biorącym udział w utrzymaniu odpowiedniego potencjału oksydoredukcyjnego w komórkach między innymi poprzez uczestnictwo w neutralizowaniu reaktywnych form tlenu powstałych w procesie metabolizmu komórkowego [51]. Shibata i wsp. wykazali korzystny wpływ suplementacji witaminą C na redukcję ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [52], jednak przeprowadzone w kolejnych latach analizy dotyczące stężenia kwasu askorbinowego we krwi chorych na raka pęcherza nie potwierdziły jego roli jako czynnika prewencyjnego w raku pęcherza [51, 52].

Witamina E

Witamina E zawiera w swym składzie 4 tokoferole: α , β , γ , δ . Dominującą, a zarazem najbardziej aktywną jej formą w ludzkim organizmie jest α -tokoferol. Jest on zmiataczem wolnych rodników tlenowych; działa antyoksydacyjnie, wpływając na zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych oraz stymulując apoptozę [53]. Opublikowane w 2008 roku badania wskazują na protekcyjne działanie α -tokoferolu w przypadku raka pęcherza, szczególnie u osób palących papierosy [53]. Doniesienia oparte o wyniki badań epidemiologicznych potwierdziły korzystny wpływ suplementacji witaminą E na zmniejszenie ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [54].

Witamina A

Witamina A i retinol (najważniejszy z retinoidów) odgrywają znaczącą rolę w proliferacji i różnicowaniu komórek [55]. Opublikowane w 2014 dane wskazują na korzystny wpływ zwiększonej podaży witaminy A w diecie na obniżenie zachorowalności na raka pęcherza. Znacząca redukcja występowania raka pęcherza związana była z podażą głów-

nie α -karotenu, β -karotenu i β -kryptoksantyny [55]. Także syntetyczny retinoid — fenretydyna (N-[4-hydroksyfenylo] retinamid) wykazał ochronne działanie w chemicznie indukowanym raku pęcherza u zwierząt [56].

Inne czynniki

W piśmiennictwie odnaleźć można także doniesienia o korzystnym wpływie likopenów zawartych w soku pomidorowym, kwasu linolowego pochodzącego z olejów roślinnych czy kwasu betulinowego występującego w korze brzozy na redukcję zachorowalności na raka pęcherza [57].

Prace poglądowe donoszą także o niekorzystnym wpływie spożywania produktów wysokokalorycznych czy zmniejszonej podaży selenu na ryzyko rozwoju raka pęcherza moczowego [6, 58].

Inne czynniki mogące mieć związek z ryzykiem rozwoju raka pęcherza moczowego to: otyłość, brak aktywności fizycznej [59] czy stres, jednak w celu potwierdzenia dokładnej zależności konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Liczne badania eksperymentalne, epidemiologiczne i kliniczne wskazują na znaczącą rolę niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w prewencji nowotworów występujących u ludzi. Wynika to z hamowania aktywności cyklooksygenazy-2 (COX-2), co skutkuje redukcją produkcji prostaglandyny E2 [60].

Badanie kliniczno-kontrolne przeprowadzone u 330 pacjentów wykazały 20-procentową redukcję zachorowania na raka pęcherza wśród przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne. Szczególnie znaczące, bo aż 43-procentowe zmniejszenie ryzyka, dotyczyło osób niepalących [61]. Doświadczenia z indukowanym N-butylo-N-(4-hydroksybutylo) nitrozoaminą (BNN) rakiem pęcherza u myszy wykazały, że rofekoksyb (selektywny inhibitor COX-2) powodował znaczący spadek występowania zmian przednowotworowych oraz samych nowotworów u leczonych nim myszy [62]. W przypadku meloksykamu efekt nie był istotny statystycznie [63]. Przeciwnowotworowe właściwości meloksykamu potwierdzono natomiast na 3 ludzkich liniach komórek raka pęcherza moczowego — powodował on znaczące zahamowanie proliferacji komórek oraz zwiększenie liczby uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych [63]. Proapoptyczne właściwości celekoksylu wiązano natomiast z jego zdolnością do indukcji procesu autofagii komórek nowotworowych [64]. Inne dane wskazują na korzystny profil działania naproksenu w raku pęcherza indukowanego BNN [65].

Mesna (2-merkaptotanosulfonian sodu)

Ważnym czynnikiem o udowodnionym klinicznie wpływie na wzrost zachorowalności na raka pęcherza jest

terapia cyklofosfamidem — lekiem immunosupresyjnym, hamującym podziały komórkowe. Badania na zwierzętach dowodzą, że ryzyko raka pęcherza wywołanego cyklofosfamidem znacznie zmniejsza się w przypadku równoczesnego stosowania mesny (2-merkaptotanosulfonianu sodu) [66].

Wpływ procesów detoksykacji

Biorąc pod uwagę znaczący wpływ narażenia na czynniki chemiczne w rozwoju raka pęcherza moczowego, istotna wydaje się być prewencja polegająca na zwiększaniu zdolności detoksykacyjnych organizmu. Toksyczne związki wydalane są w dużym stopniu z moczem, po reakcjach biotransformacji I i II fazy, w związku z czym indukcja enzymów II fazy takich jak: transferaza S-glutationu (GST), oksydoreduktaza NAD(P)H chinonowa (NQO1) czy cysteininowa syntetaza glutaminy (GCS) wydaje się mieć korzystny, ochronny wpływ na rozwój raka pęcherza.

Również polimorfizm genów transferazy glutationowej (GST) może mieć wpływ na podatność na raka pęcherza moczowego. Wykazano ponad czterokrotnie zwiększone ryzyko występowania raka pęcherza u osób posiadających homozygotyczny wariant genotypu GSTP1 Val/Val [67]. Wyniki metaanalizy opublikowanej przez Huang i wsp. potwierdzają znaczący wzrost ryzyka rozwoju raka u osób z polimorfizmem GSTP1 313A>G [68].

Tak więc z toksykologicznego punktu widzenia w prewencji raka pęcherza wydaje się być istotna odpowiednia pula związków endogennych, biorących udział w reakcjach detoksykacji II fazy, aktywność odpowiednich enzymów oraz udział związków wysokoenergetycznych (np. ATP), potrzebnych do aktywacji substancji endogennych umożliwiających ich sprzężanie.

Wnioski

Rak pęcherza moczowego jest jednym z częściej występujących schorzeń układu moczowo-płciowego, a za jego rozwój, oprócz uwarunkowań genetycznych, w dużej mierze odpowiadają czynniki zewnętrzne. Zidentyfikowanie czynników odpowiedzialnych za zwiększenie ryzyka zachorowania na ten nowotwór umożliwia odpowiednią ich eliminację oraz przeciwdziałanie rozwojowi nowych przypadków raka pęcherza. Przytoczone w niniejszym opracowaniu przykłady wskazują, jak ważne w prewencji jest zaprzestanie palenia i odpowiednia edukacja z tym związana, ograniczenie narażenia na kancerogeny (m.in. aminy aromatyczne, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, arsen). Ważną rolę w prewencji raka pęcherza odgrywa także stosowana dieta — szczególnie ta bogata w polifenole, pochodne epigallokatechiny, kurkuminy czy resweratrol. Wskazane jest przyjmowanie dużej ilości płynów, najlepiej w postaci czystej wody bądź zielonej herbaty, ograniczenie spożycia pokarmów kalorycznych, tłustych i zwiększenie podaży warzyw i owoców zawierających duże ilości witamin

antyoksydacyjnych, szczególnie uzupełnianie niedoborów witamin A i E.

Istotny czynnik chemoprewencyjny stanowią także niesteroidowe leki przeciwzapalne — stosowane przewlekle selektywne inhibitory COX-2 charakteryzują się w tym przypadku największą skutecznością, jednak toksyczność tej grupy związków nakazuje ich stosowanie pod kontrolą lekarską.

Ze względu na rosnącą liczbę zachorowań na raka pęcherza moczowego konieczna jest dbałość o jakość środowiska (ograniczenie stężeń kancerogenów w powietrzu, wodzie pitnej i żywności) oraz stosowanie środków, które zwiększają zdolności obronne organizmu i wpływają korzystnie na detoksykację oraz stan urotelium (błony wyściełającej pęcherz moczowy).

Lista stosowanych skrótów

NMIBC (*non-muscle-invasive bladder cancer*) — rak pęcherza nienaciekający mięśniówki

WWA — wielopiersieniowe węglowodory aromatyczne

WHO — World Health Organization

BNN — N-butylo-N-(4-hydroksybutylo)nitrozoamina

Mesna — 2-merkaptotanosulfonian sodu, lek sekretolityczny z grupy mukolityków

GSTP1 — glutation S-transferazy genu P1

COX-2 — cyklooksigenaza-2

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Prof. dr hab. n. farm. Anna Długosz

Katedra i Zakład Toksykologii

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211

50-556 Wrocław

e-mail: anna.dlugosz@umed.wroc.pl

Otrzymano: 20 czerwca 2016 r.

Przyjęto do druku: 30 stycznia 2017 r.

Piśmiennictwo

1. Roupert M, Babjuk M, Compérat E i wsp. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma: 2015 Update. *Eur Urol* 2015; 68: 868–879.
2. Ploeg M, Aben KK, Kiemeneij LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27: 289–293. <http://www.cancer.gov> (dostęp: 07.01.2016).
3. Gui Y, Guo G, Huang Y i wsp. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011; 43: 875–878.
4. Sylvester RJ. Natural history, recurrence, and progression in superficial bladder cancer. *Scientific World J* 2006; 6: 2617–2625.
5. Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K i wsp. Prevention of bladder cancer: a review. *Eur Urol* 2006; 49: 226–234.
6. Letašiová S, Medved'ová A, Šovčíková A i wsp. Bladder cancer, a review of the environmental risk factors. *Env Health* 2012; 11(Suppl 1): S11.
7. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR i wsp. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306: 737–745.
8. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Bladder cancer: diagnosis and management. *NICE Guideline, 2015* (2.4: 72–77).

10. Rink M, Crivelli JJ, Shariat SF i wsp. Smoking and bladder cancer: a systematic review of risk and outcomes. *Eur Urol Focus* 2015; 1: 17–27.
11. Zheng YL, Amr S, Saleh DA i wsp. Urinary bladder cancer risk factors in Egypt: a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 537–546.
12. Erdurak K, Dundar PE, Ozyurt BC i wsp. Smoking, occupation, history of selected diseases and bladder cancer risk in Manisa, Turkey. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23: 58–61.
13. Wyszynski A, Tanyos SA, Rees JR i wsp. Body mass and smoking are modifiable risk factors for recurrent bladder cancer. *Cancer* 2014; 120: 408–414.
14. Besaratina A, Tommasi S. Genotoxicity of tobacco smoke-derived aromatic amines and bladder cancer: current state of knowledge and future research directions. *FASEB J* 2013; 27: 2090–2100.
15. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F i wsp. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008; 42 (Suppl 218): 64–78.
16. Rushton L, Bagga S, Bevan R i wsp. Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer* 2010; 102: 1428–1437.
17. Wu X, Ros MM, Gu J i wsp. Epidemiology and genetic susceptibility to bladder cancer. *BJU Int* 2008; 102: 1207–1215.
18. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D i wsp. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1: 1282–1290.
19. Hughes MF. Arsenic toxicity and potential mechanisms of action. *Toxicol Lett* 2002; 133: 1–16.
20. Cheng PS, Weng SF, Chiang CH i wsp. Relationship between arsenic-containing drinking water and skin cancers in the arseniasis endemic areas in Taiwan. *J Dermatol* 2016; 43: 181–186.
21. WHO guidelines for drinking-water quality. Arsenic in drinking-water. WHO/SDE/WSH/03.04/75/Rev/1.
22. Bates MN, Rey OA, Biggs ML i wsp. Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 381–389.
23. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y i wsp. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *JNCI* 2007; 99: 920–928.
24. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN i wsp. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 1193–1201.
25. Długosz A, Gąsior J, Guzik A. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój raka pęcherza moczowego. *Nowotwory J Oncol* 2015; 65: 35–41.
26. Bedwani R, Renganathan E, El Khwsky F i wsp. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer* 1998; 77: 1186–1189.
27. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 97–111.
28. Bai Y, Yuan H, Li J i wsp. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 223.
29. Zhou J, Kelsey KT, Giovannucci E i wsp. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int J Cancer* 2014; 135: 1229–1237.
30. Zhou J, Smith S, Giovannucci E i wsp. Reexamination of total fluid intake and bladder cancer in the health professionals follow-up study cohort. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 696–705.
31. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL i wsp. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011; 128: 2695–2708.
32. Wang J, Wu X, Kamat A i wsp. Fluid intake, genetic variants of UDP-gucuronosyltransferases, and bladder cancer risk. *Br J Cancer* 2013; 108: 2372–2380.
33. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk — a review of scientific data. *Rocz Państw Zakł Hig* 2015; 66: 293–298.
34. Riboli E, González CA, López-Abente G i wsp. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. *Int J Cancer* 1991; 49: 214–219.
35. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M i wsp. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985–87. *Int J Cancer* 1990; 45: 1006–1011.
36. Brinkman MT, Buntinx F, Kellen E i wsp. Consumption of animal products, olive oil and dietary fat and results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Eur J Cancer* 2011; 47: 436–442.
37. Steinmaus CM, Nuñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 693–702.
38. Xu C, Zeng XT, Liu TZ i wsp. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer. *Medicine* 2015; 94: 1–12.

39. Yao B, Yan Y, Ye X i wsp. Intake of fruits and vegetables and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 1645–1658.
40. Park SY, Ollberding NJ, Woolcott CG i wsp. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study. *J Nutr* 2013; 143: 1283–1292.
41. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr* 2014; 100 Suppl 1: 394S–398S.
42. Vieira AR, Vingeline S, Chan DS i wsp. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2015; 4: 136–146.
43. Całka J, Zasadowski A, Juranek J. Niektóre aspekty leczniczego działania zielonej herbaty. *Bromat Chem Toksykol* 2008; 1: 5–14.
44. Philips BJ, Coyle CH, Morrisroe SN i wsp. Induction of apoptosis in human bladder cancer cells by green tea catechins. *Biomed Res* 2009; 30: 207–215.
45. Sagara Y, Miyata Y, Nomata K i wsp. Green tea polyphenol suppresses tumor invasion and angiogenesis in N-butyl-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced bladder cancer. *Cancer Epidemiol* 2010; 34: 350–354.
46. Hsieh DS, Wang H, Tan SW i wsp. The treatment of bladder cancer in a mouse model by epigallocatechin-3-gallate gold nanoparticles. *Biomaterials* 2011; 32: 7633–7640.
47. Zhou B, Yi H, Tan J i wsp. Anti-proliferative effects of polyphenols from pomegranate rind (*Punica granatum* L.) on EJ bladder cancer cells via regulation of p53/miR-34a axis. *Phytother Res* 2015; 29: 415–422.
48. Wu SY, Lee YR, Huang CC i wsp. Curcumin-induced heme oxygenase-1 expression plays a negative role for its anti-cancer effect in bladder cancers. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 3530–3536.
49. Stocco B, Toledo K, Salvador M i wsp. Dose-dependent effect of resveratrol on bladder cancer cells: chemoprevention and oxidative stress. *Maturitas* 2012; 72: 72–78.
50. Guz J, Dziaman T, Szpila A. Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy? *Postepy Hig Med Dośw* 2007; 61: 185–198.
51. Konopacka M. Rola witaminy C w uszkodzeniach oksydacyjnych DNA. *Postepy Hig Med Dośw* 2004; 58: 343–348.
52. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK i wsp. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992; 66: 673–679.
53. Liang D, Lin J, Grossman HB i wsp. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 981–992.
54. Chen F, Li Q, Yu Y i wsp. Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 9599.
55. Tang J, Wang R, Zhong H. i wsp. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol* 2014; 12:130.
56. Alizadeh F, Bolhassani A, Khavari A i wsp. Retinoids and their biological effects against cancer. *Int Immunopharmacol* 2014; 18: 43–49.
57. Chung KT. The etiology of bladder cancer and its prevention. *J Cancer Sci Ther* 2013; 5: 346–361.
58. Beane Freeman LE, Karagas MR, Baris D i wsp. Is the inverse association between selenium and bladder cancer due to confounding by smoking? *Am J Epidemiol* 2015; 181: 488–495.
59. Noguchi JL, Liss MA, Parsons JK. Obesity, physical activity and bladder cancer. *Curr Urol Rep* 2015; 16: 74.
60. Kmieć N, Welnicka-Jaskiewicz M, Jassem J. Niesteroiadowe leki przeciwnzapalne w profilaktyce i leczeniu nowotworów jelita grubego. *Nowotwory J Oncol* 2014; 64: 175–179.
61. Blumentals WA, Foulis PR, Schwartz SW i wsp. Analgesic therapy and the prevention of bladder cancer. *Urol Oncol* 2004; 22: 11–15.
62. D'Arca D, LeNoir J, Wildemore B i wsp. Prevention of urinary bladder cancer in the FHIT knock-out mouse with Rofecoxib, a Cox-2 inhibitor. *Urol Oncol* 2010; 28: 189–194.
63. Arantes-Rodrigues R, Pinto-Leite R, Ferreira R i wsp. Meloxicam in the treatment of in vitro and in vivo models of urinary bladder cancer. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 277–284.
64. Huang KH, Kuo KL, Ho IL i wsp. Celecoxib-induced cytotoxic effect is potentiated by inhibition of autophagy in human urothelial carcinoma cells. *PLoS One* 2013; 8: e.82034.
65. Nicastro HL, Grubbs CJ, Juliana MM i wsp. Preventive effects of NSAIDs, NO-NSAIDs, and NSAIDs plus Difluoromethylornithine in a chemically induced urinary bladder cancer model. *Cancer Prev Res* 2014; 7: 246–254.
66. Griffiths TR; Action on bladder cancer. Current perspectives in bladder cancer management. *Int J Clin Pract* 2013; 67: 435–448.
67. Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N i wsp. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1, GSTP1) with bladder cancer susceptibility. *Urol Oncol* 2013; 31: 1193–1203.
68. Huang SX, Wu FX, Luo M i wsp. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One* 2013; 8: e.56722.