

Факторы риска рака мочевого пузыря

В.В. Бадсян

Национальный центр онкологии МЗ РА им. В.А. Фанарджяна

375052, Ереван, ул. Фанарджяна, 76

Ключевые слова: мочевой пузырь, рак, риск, курение, диета, питание

Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно частой патологией, составляя примерно 2–5% от всех новообразований. В структуре онкологической заболеваемости РМП занимает 11-е место; его частота достигает приблизительно 10–15 случаев на 100 000 человек в год [10].

Считается, что РМП развивается при взаимодействии факторов внешней среды и генетической предрасположенности.

Экзогенные факторы риска

Производственные вредности. Рак мочевого пузыря является одним из первых онкологических заболеваний, для которых была надежно продемонстрирована взаимосвязь с работой на вредном производстве. Еще на рубеже XIX и XX веков была установлена повышенная частота данной патологии среди рабочих, задействованных на производстве красителей. Увеличенный риск РМП также обнаруживается у работников резиновой и текстильной промышленности [7]. Считается, что наиболее значимым звеном в патогенезе профессионального РМП является контакт с канцерогенами из группы ариламинов. В настоящее время уровень заболеваемости РМП, сопряженной с вредным производством, заметно снижается. Эта благоприятная тенденция связана с жестким и повсеместным внедрением правил техники безопасности, направленных на уменьшение контакта с ариламинами индустриального происхождения.

Курение. На фоне уменьшения производственной ариламиновой нагрузки фактический контакт с этими канцерогенами остается высоким, так как ариламины входят в состав табачного

дыма. Еще несколько десятков лет назад их вклад в негативные последствия курения расценивался как умеренный по сравнению с влиянием другого продукта горения табака – полициклических ароматических углеводородов (ПАУ). Однако, начиная примерно с 80-х годов XX столетия, в развитых странах наблюдается вытеснение крепких сортов сигарет так называемыми легкими разновидностями табачных изделий (*light, superlight* и т.д.). Последние характеризуются низкой концентрацией смол, что приводит к уменьшенному содержанию ПАУ в табачном дыме. Однако содержание предшественников ариламинов в подобных модифицированных сигаретах не изменено; более того, курильщики склонны компенсировать недостаточную крепость таких сигарет более глубокой и продолжительной ингаляцией табачного дыма. Изменения в стиле курения привели к заметному увеличению роли ариламинов в канцерогенезе у человека. В частности, риск развития РМП у курильщиков примерно в 2–3 раза выше по сравнению с некурящими индивидуумами [20]. Однако некоторые авторы не находили отличий в мутационном спектре между курильщиками и некурящими, другие – поддерживают концепцию того, что опухоли, связанные с табакокурением, отличаются от не связанных с ним на молекулярном уровне [16]. В исследованиях показано, что опухоли мочевого пузыря у курильщиков имеют тенденцию к крупным размерам, более высокой стадии, мультифокальности и низкой степени дифференцировки [14].

Хроническое воспаление. Хроническое воспаление также является фактором риска возникновения РМП. Предполагается, что данный эффект отчасти связан с вторичными бактериаль-

ными инфекциями мочевого пузыря. Многие из условнопатогенных бактерий, активирующихся вследствие хронического цистита, способны образовывать нитрозосоединения, которые являются мощнейшими канцерогенами. Наиболее классическим примером вялотекущего воспалительного процесса является мочеполювой шистосоматоз, чрезвычайно распространенный в странах Ближнего Востока, особенно в Египте. Как упоминалось выше, данный гельминтоз избирательно увеличивает риск относительно редкой, плоскоклеточной формы РМП. В странах Европы и Северной Америки паразитарные поражения мочевого пузыря наблюдаются редко, в отличие от неспецифических циститов и мочекаменной болезни [7].

Ятрогенные воздействия. К сожалению, многие случаи РМП сопряжены с предшествующими лечебными мероприятиями. В частности, установка постоянных катетеров, приводящая к хроническому раздражению и воспалению уретры, способствует образованию плоскоклеточных карцином мочевого пузыря. Другим известным ятрогенным фактором риска является терапия цитостатическими препаратами из группы циклофосфамидов. Циклофосфамиды заметно увеличивают вероятность возникновения переходноклеточных РМП, что, по-видимому, связано с их прямым мутагенным воздействием на стенку мочевого пузыря. Терапевтическое облучение органов малого таза также увеличивает риск развития РМП в 1,5–4 раза [7].

Количество принимаемой жидкости. Суммарное количество принимаемой жидкости подвержено выраженным колебаниям на индивидуальном и популяционном уровнях. В ряде работ исследована связь между потреблением жидкости и РМП, однако результаты их довольно противоречивы: если в одном исследовании констатируется умеренное повышение риска заболевания РМП (данные многоцентрового исследования (случай-контроль), 3000 случаев, США), то в другом (результаты исследования в рамках «Health Professional Follow-up study») – наоборот, умеренное снижение риска, ассоциированное с потреблением жидкости. С биологической точки зрения недостаточный объем принимаемой жидкости приводит к повышению концентрации канцерогенных компонентов, выделяющихся с мочой, а на клеточном уровне ингибирует актив-

ность ряда ферментов, ответственных, в частности, за инактивацию канцерогенов. Однако остается недостаточно исследованной возможность взаимодействия и взаимного влияния различных ингредиентов принимаемой жидкости и продуктов, содержащих ее. Обобщая результаты ряда исследований, авторы указывают на недостаточность информационной базы для окончательного вывода по данному вопросу [1].

Роль питания и диеты в карциногенезе РМП трудно переоценить, поскольку многие вещества и метаболиты, включая канцерогены, выделяются вместе с мочой. Проведенные экологические исследования показали прямую зависимость между диетой, богатой свежими фруктами и овощами, и снижением риска развития РМП. Аналогичной связи не было выявлено в отношении мяса и молока. Постоянной связи со снижением риска развития РМП не обнаружено при исследовании диеты, богатой белками и углеводами. В то же время некоторые данные свидетельствуют о предположительной связи риска развития РМП с повышенным содержанием кальция и натрия в пище [8]. В ряде исследований показана возможная, хотя и слабая связь между потреблением кофе и риском РМП при учете других факторов [21].

Потребление жира. В некоторых исследованиях показана корреляция потребления жира и канцерогенеза через такие механизмы, как окислительный стресс и образование свободных радикалов. Многоцентровые исследования (случай-контроль) в Испании показали, что при повышенном потреблении жира у мужчин значительно повышался риск развития РМП (относительный риск 2,25) [11]. В более поздних исследованиях эта связь была верифицирована в зависимости от количества потребляемого жира [12]. В мета-анализе 38 статей показано снижение риска РМП при низком потреблении жира (относительный риск 0,8) [13]. Связано ли повышение риска с высокой калорийностью или с высоким потреблением жира, еще предстоит выяснить. Тем не менее следует рекомендовать снижение потребления жира как потенциальный метод профилактики рака различных локализаций.

Калорийность диеты. У мужчин моложе 65 лет в США высококалорийное питание было связано с высоким риском РМП [15]. Калорийность, по-видимому, влияет на развитие опухоли

через инсулиноподобный фактор роста (IGF). В исследовании у больных с повышенным уровнем IGF в плазме РМП развивался в три раза чаще [22]. Тем не менее, следует осторожно относиться к оценке этиологической роли анализа плазмы после постановки диагноза, так как это ретроспективное, а не проспективное исследование (случай-контроль).

Полифенолы зеленого чая. Чай – самый распространенный напиток в мире. Хотя есть множество различий и сопутствующих факторов, влияющих на частоту РМП, это заболевание реже встречается в азиатских культурах, употребляющих чай, чем в США и Западной Европе. В семьях, эмигрировавших в США из Японии, риск РМП возрастал в 2 раза через 2 поколения [2]. В исследованиях на людях подтверждено, что полифенолы зеленого чая останавливают канцерогенез, уменьшая нитрозирование и повреждение хромосом [19].

Факторы внешней среды. Развитие саркомы мочевого пузыря связано с некоторыми природными веществами и промышленными выбросами. В эпидемиологических исследованиях выявлена значимая связь между воздействием мышьяка и риском рака мочевыводящих путей в эндемичных очагах арсениаза в юго-западном Тайване, а также в странах с повышенным содержанием мышьяка в питьевой воде (Япония, Аргентина, Чили и Финляндия) [3]. Из-за широкого применения удобрений и пестицидов в питьевой воде часто содержатся нитраты. В выборочных исследованиях в Испании и когортных исследованиях в США показано повышение частоты РМП при высоком содержании нитратов в питьевой воде [9,18]. Более поздние исследования не подтвердили эти результаты [6,17]. Роль мышьяка и нитратов в канцерогенезе требует дальнейшего уточнения.

Генетические факторы риска

Наследственные раковые синдромы. РМП не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная агрегация опухолей мочевого пузыря наблюдается редко. Тем не менее, существует одно исключение из правила: риск развития РМП существенно повышен у носителей мутаций,

инактивирующих гены так называемой *mismatch* репарации ДНК. Подобные генетические дефекты ассоциированы с синдромом наследственного неполипозного рака толстой кишки (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC*), который проявляется преимущественно опухолями желудочно-кишечного тракта и эндометрия. Таким образом, РМП можно расценивать как заболевание, ассоциированное с синдромом HNPCC [7].

Нормальные вариации генома. Установлено, что в формировании индивидуальной предрасположенности к РМП могут играть существенную роль не столько мутации, сколько нормальные вариации генетических последовательностей – генные полиморфизмы. В частности, риск развития РМП может в значительной степени зависеть от особенностей ферментных систем, метаболизирующих ариламины. Основным местом биохимических превращений ариламинов в человеческом организме является печень. Примечательно, что неблагоприятный эффект генных вариаций наблюдается преимущественно у тех людей, которые действительно подвергаются ошутимому воздействию ариламинов; к такой категории относятся, в первую очередь, курильщики. В то же время, перечисленные полиморфизмы представляются нейтральными для остальной части популяции [4, 5, 7].

Таким образом, по данным литературы, РМП чувствителен к первичной и вторичной профилактике. Показано, что природные вещества, например витамины и растительные препараты, могут обладать профилактическим действием.

По результатам доклинических и ряда клинических исследований, удается стратифицировать больных на группы повышенного риска развития заболевания, а также рецидивирования и прогрессирования опухолевого процесса. Знание основных факторов риска в ряде случаев может замедлить развитие рака мочевого пузыря у пациентов из группы высокого риска, а также снизить частоту рецидивов.

Поступила 27.11.06

Միզապարկի քաղցկեղի ռիսկի գործոնները

Վ.Վ. Բադեյան

Ժամանակակից գիտական գրականության մոտիվները վկայում են, որ միզապարկի քաղցկեղի ռիսկի գործոնների մասին իմացությունը թույլ է տալիս որոշ դեպքերում կանխել ուռուցքի զարգացումը, ինչպես նաև նվազեցնել ուռուցքի ախտադարձի հավանականությունը: Սակայն

խոսել որևէ հստակ կանխարգելիչ մոտեցման մասին այս կամ այն ռիսկի գործոնի վերաբերյալ՝ ամկա մախակի ինկական և կլինիկական հետազոտությունների հիման վրա, դեռևս հիմնավորված չէ:

Urinary bladder cancer risk factors

V.V. Badeyan

Current scientific data show that knowledge about bladder cancer risk factors delays or prevents its development in at-risk patients, and reduces the risk of recurrence in patients with established disease. There exist several approaches to the prevention mea-

sures of bladder cancer, though none of them currently can be recommended as proven prevention strategies. Improving the accuracy of patients risk assessment is crucial for testing these strategies.

Литература

1. Altieri A., La Vecchia C., Negri E. Fluid intake and risk of bladder and other cancers, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2003 Dec; 57 Suppl. 2: S59-68.
2. Bushman J.L. Green tea and cancer in humans: a review of the literature, *Nutr. Cancer*, 1998;31(3):151-9.
3. Chiou H.Y., Chiou S.T., Hsu Y.H., Chou Y.L., Tseng C.H., Wei M.L. et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan, *Am. J. Epidemiol.*, 2001;153(5):411-S.
4. Engel L.S., Taioli E., Pfeiffer R. et al. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer: a HuGE review, *Amer. J. Epidemiol.*, 2002, 156, p.95-109.
5. Golka K., Prior V., Blaszkewicz M., Bolt H.M. The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences, *Toxicol. Lett.*, 2002, 128, p. 229-241.
6. Gulis G., Czompolyova M., Cerhan J.R. An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Tmava District, Slovakia, *Environ. Res.*, 2002;88(3): 182-7.
7. Jung I., Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression, *Cancer Control*, 2000, 7, p.325-334.
8. La Vecchia C., Negri E. Nutrition and bladder cancer, *Cancer Causes Control*, 1996 Jan;7(1):95-100.
9. Morales Suarez-Varela M., Llopi Gonzalez A., Tejerizo Perez M.L., Ferrandiz Ferragud Concentration of nitrates in drinking water and its relationship with bladder cancer, *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, 1993;12(4):229-36.
10. Parkin D.M., Whelan S.L., Ferlay J. et al. Cancer incidence in five continents, Vol. VII, IARC Scientific Publications, 143, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
11. Riboli E., Gonzalez C.A., Lopez-Abente G., Errezola M., Izarzugaza I., Escolar A., et al. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study, *Int. J. Cancer*, 1991;49(2):214-9.
12. Steineck G., Hagman U., Gerhardsson M., Norell S.E. Vitamin A supplements, fried foods, fat and urothelial cancer. A case-referent study in Stockholm in 1985-1987, *Int. J. Cancer*, 1990;45(6):1006-11.
13. Steinmaus C.M., Nunez S., Smith A.H. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables, *Am. J. Epidemiol.*, 2000;151(7):693-702.
14. Thompson I.M., Peek M., Rodriguez F.R. The impact of cigarette smoking on stage, grade and number of recurrences of transitional cell carcinoma of the bladder, *J. Urol.*, 1987; 137(3):401-3.

15. Vena J.E., Freudenheim, Graham S., Marshall J., Zielezny M., Swanson M. et al. Coffee, cigarette smoking, and bladder cancer in western New York, *Ann. Epidemiol.*, 1993;3(6): 586-91.
16. Wallerand H., Bakkar A.A., de Medina S.G., Pairon J.C., Yang Y.C., Vordos D. et al. Mutations in TP53, but not FGFR3, in urothelial cell carcinoma of the bladder are influenced by smoking: contribution of exogenous versus endogenous carcinogens, *Carcinogenesis*, 2005; 26(1):177-84.
17. Ward M.H., Cantor K.P., Riley D., Merkle S., Lynch C.F. Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer, *Epidemiology*, 2003; 14(2): 183-90.
18. Weyer P.J., Cerhan J.R., Kross B.C., Hallberg G.R., Kantamneni J., Breuer G. et al. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study, *Epidemiology*, 2001;12(3):327-38.
19. Xu G.P., Song P.J., Reed P.I. Effects of fruit juices, processed vegetable juice, orange peel and green tea on endogenous formation of N-nitrosopropylamine in subjects from a high-risk area for gastric cancer in Moping County, China, *Eur. J. Cancer Prev.*, 1993;2(4):327-35.
20. Yu M.C., Skipper P.L., Tannenbaum S.R. et al. Arylamine exposures and bladder cancer risk, *Mutat. Res.*, 2002, 506-507, p.21-28.
21. Zeegers M.P., Kellen E., Buntinx F., van den Brandt P.A. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review, *World J. Urol.*, 2004; 21(6):392-401.
22. Zhao H., Grossman H.B., Spitz M.R., Lerner S.P., Zhang K., Wu X. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk, *J. Urol.*, 2003;169(2):714-7.