

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ VZNIK KARCINOMU MOČOVÉHO MĚCHÝŘE

MUDr. Jana Katolická¹, prof. MUDr. Drahošlava Hrubá, CSc.²

¹Oddělení klinické a radiační onkologie, FN u svaté Anny v Brně

²Ústav preventivního lékařství, Masarykova Univerzita, Lékařská fakulta, Brno

Kouření cigaret je primárním rizikovým faktorem vzniku karcinomu močového měchýře. Asi polovina mužů s diagnostikovaným karcinomem měchýře a asi jedna třetina žen kouří. Riziko jeho vzniku je u kuřáků 5× vyšší než u nekuřáků. Vyšší riziko onemocnění karcinomem močového měchýře provází i některá zaměstnání: výrobci barev, zpracovatelé hliníku, pracovníci v kožedělném a gumárenském průmyslu, malíři a řidiči kamionů. Vztah mezi pitím kávy a karcinomem močového měchýře není jednoznačný. Práce, které tento předpoklad potvrdily, poukazují na možnost vlivu kofeinu v souvislosti s dalšími chemickými látkami a pracovním prostředím, ve kterém se nemocný nachází. Používání umělých sladidel riziko vzniku karcinomu měchýře nezvyšuje.

Radioterapie na oblast močového měchýře, cyklofosamid a abúzus fenacetinových analgetik jsou rizikovými faktory také. Konzumace ovoce, zeleniny a potravin s vyšším obsahem vitamínu A má ochranný účinek, naopak konzumace velmi mastných jídel, hovězího a vepřového masa je možným rizikovým faktorem.

Klíčová slova: karcinom močového měchýře, rizikové faktory, kouření, prevence.

THE FACTORS OF BLADDER CANCER

Cigarette smoking is accepted widely as a cause of bladder cancer. Smoking accounts for about half of bladder cancer diagnosed among men and about one third of that among women. Moderate and heavy smokers typically show five fold risk of bladder cancer, compared with persons who never smoked. Clear evidence of bladder cancer risk also is apparent for a small number of occupational groups: dye workers, rubber workers, leather workers, painters, truck drivers and aluminium workers. Coffee drinking has been studied extensively as a potential risk factor, but the inconsistency of the observed associations suggests that the relationship is either quite weak, noncausal or dependent in a complex way on unmeasured factors. Artificial sweeteners no excess bladder cancer risk.

Less common risk factors for bladder cancer include ionizing radiation, cyclophosphamide use and abuse of phenacetin-containing analgetics. Consumption of fruits, vegetables and foods high in vitamin A have been suggested as possible protective factors; consumption of high - fat foods, pork and beef have been suggested as possible risk factors.

Key words: bladder cancer, risk factors, smoking, protective factors.

V České republice bylo u mužů v letech 1991–1999 hlášeno celkem 244 223 zhoubných novotvarů, ze kterých bylo 11 556 (4,7%) nádorů močového měchýře. Z 241 418 novotvarů u žen bylo nádorů močového měchýře 4 080 (1,7%).

V roce 1999 na 100 000 mužů připadalo 596 nových nádorů, z nichž bylo 29 karcinomů močového měchýře, u žen ze 563/100 000 bylo 10 karcinomů močového měchýře. U diagnózy C 67 (karcinom močového měchýře) za uvedené období zemřelo celkem 61 562 pacientů, převažovali muži (74 %) proti ženám (26 %).

Počet dispenzarizovaných k 31. 12. 2000 činil 8 080 mužů a 2 954 žen. V mezinárodním srovnání zaujímá Česká republika standardizovanou incidencí karcinomu močového měchýře u obou pohlaví 9. místo (11).

Epidemiologie karcinomu močového měchýře je v České republice velmi podobná situaci v USA. V roce 2002 bylo ve Spojených státech přibližně 56 500 nových případů onemocnění nádorem močového měchýře a 12 600 nemocných na tuto diagnózu zemřelo. Toto číslo představuje 4,4 % všech nádorových onemocnění a 2,3 % všech úmrtí na nádorová onemocnění. Karcinom močového měchýře častěji postihuje muže, jeho incidence mezi ženami však stoupá. Poměr postižení muži : ženy u invazivního karcinomu je 4 : 1, poměr postižení neinvazivním karcinomem je 2,7 : 1. U obou pohlaví velmi důležitým faktorem pro vznik onemocnění je kouření. Stran pracovní expozice – ve Spojených státech je to 11 % žen a 21 % mužů. U žen je

ale častěji iniciálně diagnostikováno pokročilejší stadium nemoci (12).

Které faktory mohou způsobovat karcinom močového měchýře a které naopak mohou před jeho vznikem chránit? Jejich celkový přehled uvádí tabulka 1.

Kouření cigaret je primární rizikový faktor pro vznik karcinomu močového měchýře, riziko jeho vzniku je u kuřáků 5× vyšší než u nekuřáků (1, 10). Téměř polovina (47 %) mužů a 37 % žen zemřelých na karcinom močového měchýře ve Spojených státech byli kuřáci. Cigaretový kouř obsahuje široké spektrum chemických karcinogenů. Ty zahrnují polycyklické aromatické uhlovodíky, aromatické aminy a N-nitrososloučeniny, které po metabolické transformaci (katalyzované specifickými enzymy) mohou vytvářet reaktivní metabolity schopné navázat se na DNA uroteliálních buněk a tak vyvolat její mutagenní změny (13). Wynder a Goldsmith (6) prokázali ve své studii signifikantně vyšší riziko ($p > 0,001$) nádorového onemocnění močového měchýře u silnějších kuřáků cigaret (více než 20 cigaret za den), ale také u kuřáků dýmek a doutníků. Nezjistili žádný ochranný vliv použití cigaretového filtru, prevalence onemocnění byla u kuřáků cigaret s filtrem a bez filtru stejná. Pokud kuřáci přestanou kouřit, riziko karcinomu močového měchýře klesá už během 2 až 4 let. Pokles míry rizika mívá exponenciální průběh, po 10–15 letech nekouření je relativní riziko u bývalých kuřáků už jen o málo vyšší než u lidí, kteří nikdy nekouřili.

Tabulka 1. Přehled potenciálních rizikových a protektivních faktorů pro vznik karcinomu močového měchýře. Podle Negri a La Vecchia (8).

Faktor	Efekt	Karcinogen nebo mechanismus karcinogeneze	Hodnocení rizika
Kouření cigaret	Rizikový	Expozice aromatickým aminům a jiným karcinogenům (tabákové hydrokarbony, dehet)	Prokázané
Zaměstnání	Rizikový		
Výroba aromatických aminů		Expozice aromatickým aminům a jiným chemickým karcinogenům (4-aminobifenyl, 2-naftylamin) či jejich metabolicky aktivním produktům	Prokázané (pro expozici aromatickým aminům)
Výroba barev			
Gumárenský průmysl			
Malířství			
Kožedělný průmysl			
Výroba hliníku			
Řidiči nákladních vozidel a ostatní řidiči		Výfukové plyny a menší četnost vyprazdňování močového měchýře	
Vysoký příjem tekutin	Protektivní	Snížení koncentrace karcinogenů. Zvýšení vyprazdňování močového měchýře	Možné při nízkém příjmu
Karcinogeny v pitné vodě (produkty chloridace, arzen)	Rizikový	Přímé karcinogenní chování	Možné
Káva	Rizikový	Karcinogenní metabolity v moči	Kontroverzní
Umělá sladidla	Rizikový	Nedefinováno u lidí	Nedostatečné
Vyvážená strava s vysokým podílem zeleniny a ovoce	Protektivní	Antioxidanty nebo jiné složky vitaminů, minerálů a jiných látek	Možné
Nemoci močového traktu	Rizikový	Chronické záněty/alterace metabolismu	Prokázané pro Schistosoma haematobium, možné pro ostatní
Schistosoma haematobium			
Cystitidy			
Jiné záněty močového traktu			
Ledvinové nebo močové kameny			
Léky			
fenacetin	Rizikový		Prokázané
cyklofosfamid	Rizikový		Prokázané
fenobarbital	Protektivní		Možné
Rodinná anamnéza karcinomu močového měchýře	Rizikový	Genetická predispozice	Možné
Genetický polymorfismus genů zajišťujících detoxikaci aromatických aminů (NAT1/NAT2,GSTM1)	Rizikový	Nedostatečná detoxikace aromatických aminů s následnou zvýšenou produkcí karcinogenních metabolitů a jejich pomalou konjugací	Možné

Vyšší riziko onemocnění karcinomem močového měchýře provází i některá *zaměstnání*: výrobci barev, zpracovatelé hliníku, pracovníci v kožedělném a gumárenském průmyslu, malíři, a řidiči nákladních vozů (6).

Aromatické aminy v *barvách na vlasy* jsou mutagenní in vitro a karcinogenní u zvířat. Jsou absorbovány kůží při rutinním použití. Některé epidemiologické studie našly vyšší riziko rakoviny močového měchýře u žen, které si často a po mnoho let barví vlasy. Jedna z nejpřesvědčivějších je studie z Los Angeles: riziko vzniku rakoviny močového měchýře je $2,1 \times$ vyšší u žen, které používají barvy na vlasy pravidelně jedenkrát do měsíce a $3,3 \times$ vyšší pokud to provádí více jak 15 let. Profesionální kadeřnice nebo holiči mají $5 \times$ vyšší riziko onemocnění karcinomem močového měchýře než neexponovaná populace (4).

Jistý efekt na vznik karcinomu močového měchýře má i předchozí *ozařování pánve* – zejména u žen po radioterapii pro karcinom čípku děložního. Z cytostatik je to podávání

*cyklofosfamid*u (jeho nežádoucím účinkem je hemoragická cystitida), z dalších léků především analgetika obsahující *fenacetin* (6). Byl prokázán vztah mezi častějšími *infekcemi močového traktu* a karcinomem. Role lidského papiloma viru, který se uplatňuje u karcinomu cervixu u žen, ale prokázaná nebyla (12).

Genetický polymorfismus enzymu N-acetyl transferáza 2 (*NAT2*) může ovlivňovat vnímavost ke karcinomu močového měchýře ve vztahu ke kouření nebo expozici arylaminovým karcinogenům v zaměstnání. Pomalý fenotypový a genotypový acetylátor NAT 2 může být v malém množství zvýšen u nádorů močového měchýře. Pět z 21 studií poukázalo na efekt NAT2 pro vznik karcinomu močového měchýře, a to více u kuřáků než u nekuřáků (5).

Závislost mezi pitím kávy a karcinomem močového měchýře není jednoznačná. Ty práce, které tento předpoklad potvrdily, poukazují na možnost vlivu kofeinu v souvislosti s dalšími chemickými látkami a pracovním prostředím, ve kterém se nemocný nachází (6).

Vztah mezi pitím kávy a karcinomem močového měchýře je přibližně 2× vyšší u žen (5,2) než u mužů (2,6) (12).

Původně byla i *fluorizace vody* považována za jeden z rizikových faktorů, ale 50 studií za posledních 40 let ukázalo, že tato úprava vody nemá vliv na vznik karcinomu močového měchýře u lidí.

Umělým sladidlům byla také věnována jistá pozornost. Jedna z dříve užívaných látek, Cyklamát sodný, způsobovala u laboratorních zvířat nádorové postižení močového měchýře, proto byla FDA (US Food and Drug Administration) v roce 1969 zakázána.

Ke konci 70. let 20. století byla pod záštitou NCI (Nationale Cancer Institute) a FDA provedena studie, která zkoumala karcinogenitu sacharinu, ta ale zvýšené riziko sacharinu na vznik karcinomu močového měchýře u lidí neprokázala (2). Vyšší četnost nádorů močového měchýře nenašla ani studie sledující populace diabetiků (14).

Konzumace alkoholu zřejmě riziko toho nádorového onemocnění nezvyšuje. Ojedinelé starší studie našly mírně zvýšené riziko u silných pijáků piva, eventuálně dělníků v pivovarech: za možné karcinogeny byly pokládány sloučeniny arzenu, uvolňované ze speciálně konzervovaných dřevěných pivních sudů (6).

Některé epidemiologické studie našly konzumaci velmi *tučných jídel*, vepřového a hovězího masa, jako další z možných rizikových faktorů (9).

Studie s dietními opatřeními jsou ve svých závěrech limitovány, protože pohled na nutriční je vždy multifaktoriální. Tak jednoduché opatření v prevenci, jako je pití většího *množství tekutin* (zejména vody), má skutečný dopad na sní-

žení incidence karcinomu močového měchýře. V jídlu běžné populace jsou i složky, které na jednu stranu mají vliv na zmenšení rizika nádorového onemocnění a na druhou stranu zase mohou incidenci zvyšovat. Například zdrojem vitamínu A je jak zelenina, tak maso. Protože živočišný tuk je potenciální karcinogen, je jeho protektivní efekt, pokud ho čerpáme převážně z živočišných zdrojů snížený.

Vitaminy jsou intenzivně studovány v řadě studií u různých typů nádorových onemocnění.

U karcinomu močového měchýře je protektivní působení vitamínu A prokázáno. Iniciálně jsou doporučovány dávky 32,000 IU/den *vitaminu A*, s menší dávkou (24 000 IU) pro osoby s hmotností menší než 50 kg. Vzhledem k možné hepatotoxicitě při dlouhodobém užívání mají být dávky po 3 letech redukovány na 16 000 IU (7). Také *vitamin B₆* v monoterapii účinně snižuje riziko karcinomu močového měchýře. *Vitaminy C a E* jsou potenciální antioxidanty a mohou u močového měchýře inhibovat karcinogenezi neutralizací reaktivních oxygenních látek, které poškozují DNA, nebo inhibicí nitrosaminů. Vitaminy C a E také stimulují imunitní systém. Poslední práce publikovaná v roce 2002 v American Journal of Epidemiology podpořila hypotézu, že dlouhodobé užívání vitamínu E (více než 10 let) redukuje riziko úmrtí na karcinom močového měchýře (3). Jako prevence mohou být doporučeny i sójové boby, česnek a zelený čaj.

Pro přesné objasnění vztahu mezi nutriční a ochranou proti nádorovému onemocnění je potřebná řada dalších prospektivních studií s velkým počtem sledovaných dlouhou dobou sledování.

Literatura

1. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males; increased risk for inhalers and smokers of black tobacco, *Int J. Cancer*, 1998; 44: 605–610.
2. Department of health, education and welfare: FDA and NCI announce plans to conduct a nationwide study on the possible role of saccharin in causing bladder cancer in humans, January 25, 1978, NCCN.
3. Eric J Jacobs, Amy K. Henion, et al. Vitamin C and Vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women, *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1002–1010.
4. Gago-Dominguez M, Castela E, Yuan J-M, et al. Use of permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 165: 47–50.
5. Green J, Banks E, et al. N-acetyltransferase 2 and bladder cancer: an overview and consideration of evidence for gene-environment interaction, *Br J Cancer*; 2000; 83 (3): 412–417.
6. Hrubá D. Rakovina močového měchýře, *Pracovní lékařství*, 1990; 42: 411–415.
7. Kamat AM, Lamm DL. Chemoprevention of bladder cancer, *Urol Clin North Am*, 2002; 29 (1): 157–168.
8. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prevent*, 2001; 10: 7–14.
9. Silverman DT, Hartage P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer, *Hematol Oncol Clin North Am*, 1992; 6 (1): 1–30.
10. Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ Health Perspect*, 1995; 103 (suppl 8): 131–141.
11. UZIS, Statistická ročenka, Praha, 2000.
12. Van der Poel HG, Mungan NA, Witjes JA: Bladder cancer in women, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc*, 1999; 10 (3): 207–212.
13. Vineis P, Talaska G, Malaveille C, Bartsch H, Martone T, et al. DNA adducts in urothelial cells: relationship with biomarkers of exposure to arylamines and polycyclic aromatic hydrocarbons from tobacco smoke. *Int. J Cancer*, 1996; 65: 314–316.
14. Wynder EL, Goldsmith R. The epidemiology of bladder cancer. *Cancer*, 1977; 40: 1246–1268.