

Ekspozycja na metale ciężkie a ryzyko raka pęcherza moczowego w Polsce i na świecie – fakty znane, ale wciąż niedoceniane

Exposure to heavy metals and risk of bladder cancer in Poland and worldwide – known, but still underrated facts

ANNA RORBACH-DOLATA, AGNIESZKA PIWOWAR, ZOFIA MARCHEWKA

Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Rak pęcherza moczowego jest jednym z częściej diagnozowanych nowotworów złośliwych w Polsce i zajmuje 4 miejsce pod względem liczby zachorowań u mężczyzn i 14 miejsce u kobiet. Ryzyko zachorowań dotyczy przede wszystkim osób starszych oraz populacji męskiej. Duża liczba nowo diagnozowanych przypadków oraz zgonów z powodu tego nowotworu skłania do analizy jego przyczyn i wskazania najbardziej narażonych grup populacji. Rak pęcherza moczowego jest zaliczany do nowotworów środowiskowo zależnych i jest również powiązany z ekspozycją zawodową, zwłaszcza na metale ciężkie. Celem pracy był przegląd danych literaturowych oraz rezultatów przeprowadzonych badań zarówno w Polsce, jak i na Świecie, w aspekcie związku metali ciężkich, takich jak arsen, kadm, nikiel i chrom z zachorowalnością na raka pęcherza moczowego. Przeanalizowane dane epidemiologiczne wskazują, iż wymienione metale ciężkie oraz ich związki mogą być bezpośrednią przyczyną rozwoju raka pęcherza moczowego, nie tylko u osób narażonych w wyniku ekspozycji na związki tych metali obecne w wodzie, powietrzu i pożywieniu, ale także u osób narażonych zawodowo, pracujących w przemyśle. Mimo obserwowanego światowego trendu spadkowego zachorowalności na ten nowotwór, w Polsce od 1980 r. utrzymuje się tendencja wzrostowa liczby zachorowań oraz zgonów na raka pęcherza moczowego. Skłania to do zwrócenia uwagi na ten problem, zwłaszcza na metale ciężkie, jako wciąż istotnego czynnika ryzyka rozwoju tego nowotworu oraz na konieczność podejmowania działań profilaktycznych, w tym również popularyzacji wiedzy o patogenezie raka pęcherza moczowego.

Słowa kluczowe: rak pęcherza moczowego, metale ciężkie, ekspozycja, epidemiologia

Bladder cancer is one of the most commonly diagnosed cancers in Poland and it takes the 4th place according to the number of incidence cases in males and the 14th in females. The risk of bladder cancer relates to the elderly and the male population. An increasing number of newly diagnosed cases induces the analysis of the causes of bladder cancer and the identification of the most exposed risk groups of population. Bladder cancer is classified as the environment-dependent cancer and it is also associated with occupational exposure. The aim of the article was the review of literature and results of studies conducted in Poland and Worldwide, in the aspects of relationship between the exposure to heavy metals such as arsenic, cadmium, nickel, chromium and the risk of bladder cancer. The analyzed epidemiological data suggest that the above mentioned heavy metals and their compounds may be the direct cause of bladder cancer not only in people exposed to environmental contents of heavy metals but also in people exposed occupationally. Despite the observation of a global downward trend of the incidence of this cancer, in Poland an upward trend in the incidence and mortality of bladder cancer has been maintained since 1980. Therefore attention should be paid to this issue, especially to heavy metals which are still a significant risk factor in the development of bladder cancer, and to the need for preventive activities, including the dissemination of knowledge on the pathogenesis of bladder cancer.

Key words: bladder cancer, heavy metals, exposure, epidemiology

© Hygeia Public Health 2016, 51(4): 343-349

www.h-ph.pl

Nadesłano: 15.03.2016

Zakwalifikowano do druku: 03.11.2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr hab. n. farm. Agnieszka Piwowar; prof. nadzw.

Katedra i Zakład Toksykologii

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej

Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

ul. Borowska 211, 50-556 Wrocław

tel. 717 84 01 30, e-mail: agnieszka.piwowar@umed.wroc.pl

Wprowadzenie

Ogólnopolskie statystyki zachorowań wykazują, że nowotwór złośliwy pęcherza moczowego znacznie częściej dotyczy mężczyzn, a ryzyko zapadalności wzrasta wraz z wiekiem. W 2013 r. w Polsce, liczba

nowo zdiagnozowanych przypadków zachorowań u mężczyzn wyniosła 5390, u kobiet zaś 1575, co wskazuje na prawie 7% wzrost ilości nowo zarejestrowanych przypadków wśród mężczyzn i ok. 5% u kobiet, w porównaniu do roku poprzedniego. Ponad

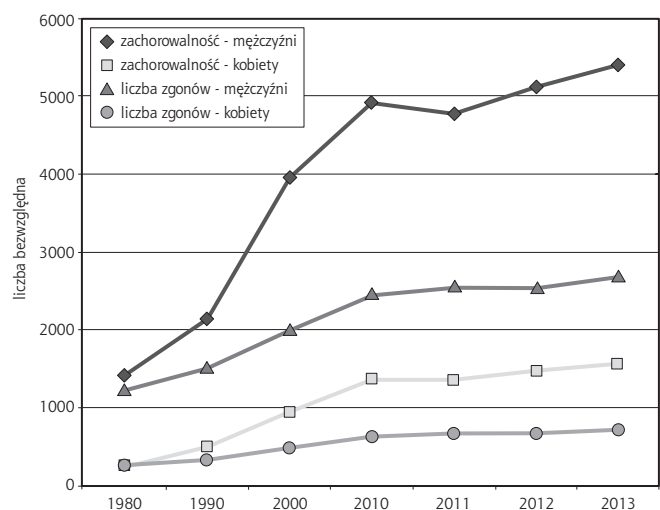
90% z tych zachorowań dotyczyło osób powyżej 50 r.ż. Liczba zgonów w Polsce z powodu nowotworu złośliwego pęcherza moczowego w 2013 r. dla mężczyzn wyniosła 2686, zaś dla kobiet 727, co świadczy o tendencji wzrostowej umieralności z powodu raka pęcherza moczowego w stosunku do 2012 r, gdzie liczba zgonów wśród mężczyzn wyniosła 2550 oraz 674 wśród kobiet. Opublikowany niedawno, w ramach Narodowego Programu Zwalczenia Chorób Nowotworowych, raport zachorowalności na raka pęcherza w 2013 r. potwierdza, że największa zachorowalność wyrażona w liczbach bezwzględnych, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn dotyczy mieszkańców woj. śląskiego i mazowieckiego. Biorąc jednak pod uwagę współczynnik standaryzowany – zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, największa zachorowalność dotyczy mieszkańców woj. pomorskiego [1]. Wstępne badania własne (dane jeszcze nieopublikowane) prowadzone we współpracy z Katedrą i Kliniką Urologii i Onkologii Urologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu, również wskazują na tendencję wzrostową zachorowalności na raka pęcherza w woj. dolnośląskim, co potwierdza aktualność problemu oraz skłania do podjęcia działań edukacyjnych i profilaktycznych w celu ograniczenia wzrostu zachorowalności na ten nowotwór. Niniejszy artykuł jest wynikiem analizy danych literaturowych ze szczególnym uwzględnieniem wyników badań ekspozycji na metale ciężkie i związkiem z zachorowalnością na raka pęcherza w Polsce, na tle doniesień dotyczących populacji na całym świecie. Trendy zachorowalności oraz liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego w populacji polskiej kobiet i mężczyzn, opracowane na podstawie aktualnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów przedstawia rycina 1 [1].

Mimo, iż rak pęcherza moczowego znacznie częściej dotyczy mężczyzn niż kobiet, to jednak dane epidemiologiczne wskazują na bardziej znaczący wzrost odsetka zachorowań w Polsce wśród kobiet niż u mężczyzn w porównaniu do 1980 r., co przedstawiono na rycinie 2. Za wartość odniesienia (100%) przyjęto odpowiednio: dla kobiet – 951, zaś dla mężczyzn – 3953 nowo zdiagnozowanych w 1980 r. przypadków raka pęcherza moczowego [1].

Rak pęcherza moczowego jest ściśle powiązany zarówno z ekspozycją zawodową, jak i środowiskową na szereg kancerogenów. Szczególną uwagę zwraca się na metale ciężkie powszechnie występujące w środowisku bytowania człowieka oraz w wielu gałęziach gospodarki [2, 3]. Ekspozycja środowiskowa dotyczy narażenia na metale ciężkie w powietrzu i wodzie pochodzącej ze studni artezyjskich budowanych w krajach ubogich, gdzie dostęp do wody pitnej jest ograniczony. Stan ten nie dotyczy mieszkańców Polski. W przypadku populacji polskiej badania skupiają się

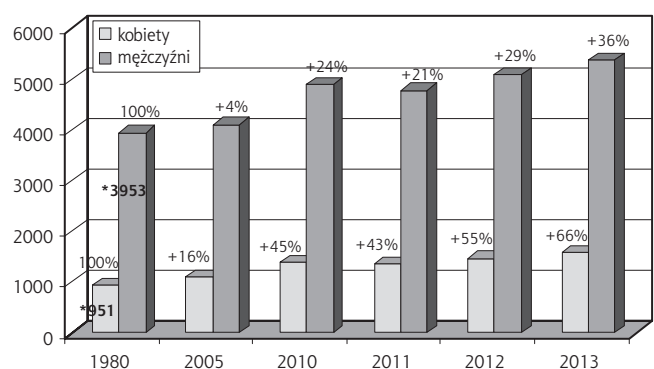
na analizie ekspozycji inhalacyjnej pyłów. Natomiast dane potwierdzające narażenie zawodowe dotyczą pracowników przemysłu (grupy zawodowe zwiększonego ryzyka) ekspozowanych na wysokie stężenia wybranych metali ciężkich w środowisku pracy [4, 5]. Potwierdzono związek pomiędzy ekspozycją na metale ciężkie (arsen, nikiel, kadm i chrom), a indukowaniem stresu oksydacyjnego, nasileniem produkcji wolnych rodników lub osłabieniem mechanizmów obronnych, jako ważnych mechanizmów w rozwoju procesu nowotworowego [5-7].

Dane literaturowe potwierdzają również związek pomiędzy czynnym i biernym paleniem, a zapadalnością na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego. Palenie tytoniu jest uważane za najważniejszy (potwierdzony doświadczalnie) czynnik ryzyka rozwoju



Ryc. 1. Tendencja zachorowalności oraz zgonów z powodu raka pęcherza moczowego wśród kobiet i mężczyzn w populacji polskiej w latach 1980-2013 [1]

Fig. 1. Morbidity and mortality trend of bladder cancer in Polish male and female populations between 1980-2013 [1]



Ryc. 2. Procentowy wzrost zachorowalności na raka pęcherza moczowego w poszczególnych latach, w populacji kobiet i mężczyzn, w porównaniu do 1980 r. (*liczby bezwzględne jako odnośnik) [1]

Fig. 2. Percentage increase of bladder cancer morbidity in each year, in Polish male and female populations, in comparison with 1980 (*absolute numbers as a reference) [1]

raka pęcherza moczowego, głównie najczęściej występującego raka przejściowokomórkowego. Podobnie istotny jest udział przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej wyścielającej pęcherz moczowy (m.in. na skutek długoterminowego stosowania cewnika) [3]. Podkreśla się również związek zwiększonej zapadalności na raka pęcherza moczowego u osób narażonych zwłaszcza na podwyższone stężenie arsenu w wodzie pitnej [8].

Niniejszy artykuł stanowi przegląd wybranych badań przedstawiających związek pomiędzy ekspozycją na metale ciężkie, takie jak arsen, kadm, nikiel i chrom, a występowaniem raka pęcherza moczowego w aspekcie narażenia środowiskowego i zawodowego w Polsce i na świecie. Wymienione metale ze względu na potwierdzone właściwości rakotwórcze zakwalifikowano do grupy substancji kancerogennych (grupa 1 wg klasyfikacji Agencji Badań nad Rakiem – IARC – *International Agency for Research on Cancer*), co jest tym bardziej istotne dla ważności analizowanego zagadnienia [9].

Narażenie na arsen a rak pęcherza moczowego

Arsen będący metaloidem ma udowodniony wpływ na zapadalność na raka pęcherza moczowego. Występuje on w przyrodzie na różnych stopniach utlenienia: As(V), As(III), As(0) i As(-III). Obecność arsenu w powietrzu związana jest bezpośrednio z erupcją wulkanów, również przemysłem hutniczym i węglowym. W związku z powyższym do grupy zawodowej zwiększonego ryzyka narażenia na arsen należą: hutnicy, pracownicy przemysłu elektronicznego i elektrowni oraz górnicy. Ze względu na dużą zawartość arsenu w pestycydach stosowanych uprzednio do ochrony roślin przed insektami, bezpośrednie narażenie na arsen dotyczyło również rolników. Związki arsenu dostają się do organizmu drogą wziewną, pokarmową w wyniku konsumpcji zanieczyszczonej arsenem żywności oraz wody, a także poprzez kontakt powierzchni ciała z zanieczyszczoną glebą i wodą [4, 10, 11]. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2015 r. w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia (Dz.U. z 2015 r., poz. 1989) dopuszcza w Polsce maksymalną zawartość arsenu w wodzie pitnej w ilości 10 µg/l, co jest zgodne z zaleceniami WHO [12]. W takich krajach, jak: Pakistan, Tajwan, Chile, Mongolia czy Rumunia, zawartość związków arsenu w wodzie pitnej znacznie przekraczała maksymalną, dopuszczalną dawkę ustaloną przez WHO [8]. W 1995 r. opublikowano wyniki siedmioletnich badań Chiou i wsp. [13] przedstawiające związek pomiędzy występowaniem nowotworów narządów wewnętrznych a spożywaniem wody zanieczyszczonej związkami arsenu, pochodzącej ze studni artezyjskich. Obserwacji poddano 263 osoby, cierpiące na tzw. cho-

robę czarnej stopy – chorobę naczyń krwionośnych stopy prowadzącą do zgorzeli i martwicy oraz 2293 osoby zdrowe. Uczestnicy badań byli mieszkańcami czterech miejscowości w południowo-zachodniej części Tajwanu, gdzie ze względu na znaczne zanieczyszczenie wody pochodzącej z płytkich studni, od ponad 50 lat korzystali ze studni artezyjskich. Stężenie związków arsenu w wodzie przeznaczonej do picia, pochodzącej ze studni artezyjskich mieściło się w przedziale 0,35-1,14 mg/l, zaś średnia wartość wyniosła 0,78 mg/l. U badanych wykryto 120 przypadków nowotworów narządów wewnętrznych, w tym 29 przypadków raka pęcherza moczowego. Analiza otrzymanych danych potwierdziła wzrost występowania nowotworów narządów wewnętrznych wprost proporcjonalnie do długości życia na badanym obszarze i ilości spożywanej wody pitnej zanieczyszczonej arsenem. Stwierdzono również większą zapadalność na raka pęcherza moczowego u mężczyzn, niż u kobiet oraz potwierdzono wpływ stężenia arsenu na częstość występowania nowotworu złośliwego pęcherza moczowego [13].

Bangladesz należy do krajów o największym zanieczyszczeniu wody pitnej arsenem ze względu na jego obecność w wodach gruntowych. Szacuje się, że od 33 do 77 mln mieszkańców tego kraju narażonych jest na spożywanie zanieczyszczonej arsenem wody pitnej [14-16]. W 2000 r. przeprowadzono badania skutków ekspozycji na arsen zawarty w wodzie pitnej z udziałem ponad 65 tys. mieszkańców Bangladeszu. Pobrano i zbadano próbki wody z prawie 6 tys. studni znajdujących się w gospodarstwach domowych tej grupy badanej. Uzyskane wyniki potwierdziły związek pomiędzy występowaniem raka pęcherza moczowego, wątroby oraz płuc, a piciem wody pochodzącej ze źródeł zanieczyszczonych związkami arsenu [17].

W 2003 r. opublikowano wyniki badania kliniczno-kontrolnego dotyczącego związku ekspozycji na arsen w wodzie pitnej i patogenezą raka pęcherza moczowego w populacji zachodniego wybrzeża USA. Obszar objęty badaniami składał się z sześciu hrabstw na zachodzie stanu Nevada oraz hrabstwa Kings w Kalifornii. Badania dotyczyły osób w wieku 20-85 lat ze zdiagnozowanym pierwotnym rakiem pęcherza moczowego w latach 1994-2000. Lokalne instytucje odpowiedzialne za rejestrację nowych przypadków nowotworów (*Nevada Cancer Registry i Cancer Registry of Central Kalifornia*) odnotowały 265 chorych ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza moczowego, z czego 181 (72%) zgodziło się na udział w badaniu i udzieliło odpowiedzi w ankiecie zdrowotnej. Oprócz zawartości arsenu w wodzie pitnej, uwzględniono również charakter pracy badanego, a więc ryzyko wystąpienia raka pęcherza moczowego przy ekspozycji zawodowej oraz ekspozycję na dym tytoniowy (palenie czynne/

bierne). Wykorzystano pomiary zawartości arsenu w wodzie pitnej prowadzone przez *Nevada State Health Division and the California Department of Health Services*. Rekord ilości arsenu w wodzie pitnej odnotowano w 1940 r. w dwóch analizowanych hrabstwach i wynosił on 100 µg/l. Analiza wyników potwierdziła związek pomiędzy rakiem pęcherza moczowego, a ekspozycją na arsen w wodzie pitnej, przy czym autorzy sugerują, że okres utajenia rozwoju tego nowotworu złośliwego może wynosić więcej niż 40 lat [18].

Oprócz ekspozycji na arsen obecny w wodzie pitnej, człowiek jest narażony na związki arsenu wykrywane w powietrzu atmosferycznym, dostające się do organizmu drogą wziewną. W latach 2007-2009 zbadano w Polsce stężenie arsenu pobieranego drogą inhalacyjną na obszarach zurbanizowanych. Punktem odniesienia było stężenie związków arsenu wynoszące 0,4 ng/m³ ustalone przez Stację Monitoringu Tła Puszczy Boreckiej. Stężenia arsenu w poszczególnych miastach i aglomeracjach mieściły się w zakresie 1,32-7,25 µg/m³, co przekraczało 3-18-krotnie wartość przyjętego punktu odniesienia [18]. Na podstawie otrzymanych wyników, obliczono tzw. wartość ryzyka nowotworowego, które stanowi iloczyn pobranej dawki i współczynnika siły działania kancerogennego arsenu odczytanego z danych literaturowych [19]. Dla miasta Legnica, o najwyższej zawartości arsenu w powietrzu atmosferycznym, wartość była znacznie niższa od powszechnie akceptowanych wartości ryzyka nowotworowego (10⁻⁶-10⁻⁴) [19, 21].

W 2004 r. opublikowano wyniki stężeń markerów neoplazmatycznych u 224 pracowników Huty Miedzi Legnica, pracujących w warunkach narażenia na ołów, kadm i arsen. Stwierdzono silną dodatnią zależność pomiędzy stężeniem arsenu w moczu oraz kadmu we krwi grupy badanej, a stężeniem wybranych markerów neoplazmatycznych: antygeny rakowo-łożyskowy (CEA – *Carcinoembryonic Antygen*) i antygen gruczołu krokowego (PSA – *Prostate-Specific Antygen*). Nie stwierdzono zwiększonej zachorowalności na nowotwory, co autorzy tłumaczą dość krótkim stażem pracy (średnio 15 lat) i trudnym do ustalenia okresem ekspozycji na arsen. Autorzy sugerują ponowne przebadanie pracowników za kilkanaście lat oraz rozszerzenie diagnostyki o badanie genomu [4].

Narażenie na kadm a rak pęcherza moczowego

Kadm występuje naturalnie w środowisku jako jeden ze składników skorupy ziemskiej, a jego stężenie wzrasta wskutek erupcji wulkanów, procesu wietrzenia skał i minerałów. Źródłem kadmu jest także przemysł (spalanie węgla, produkcja nawozów fosforowych, górnictwo, hutnictwo), rozwój cywilizacyjny (komunikacja, ogrzewanie), a także produkcja lub przetwórstwo cynku. Narażeni na kadm są również nałogowi

palacze. Jeden papieros jest źródłem 0,1-0,2 µg kadmu, zaś wieloletnie palenie może doprowadzić do kumulacji kadmu w organizmie w ilości nawet 15 mg. Równie istotny jest fakt zawartości tego pierwiastka w żywności, co szczególnie dotyczy zbóż, warzyw i owoców, ale również ryb [22, 23]. Dane literaturowe dotyczące skutków ekspozycji na kadm odnoszą się m.in. do przeprowadzonych badań w latach 1999-2004, w jednej z prowincji Belgii, w których grupę badaną stanowiły 172 osoby ze zdiagnozowanym nowotworem złośliwym pęcherza moczowego i 359 osób stanowiących grupę kontrolną. Potwierdzono, że w grupie badanych występowało wyższe stężenie kadmu we krwi (1,1 µg/l) niż w grupie kontrolnej (0,7 µg/l). Ponadto dowiedziono, że stężenie kadmu we krwi nie wzrastało z wiekiem, lecz z czasem ekspozycji. Wzrost stężenia kadmu we krwi miał bezpośredni związek z paleniem papierosów. Dotyczyło to zarówno grupy badanej, jak i grupy kontrolnej. Stwierdzono ścisłą zależność pomiędzy stężeniem kadmu we krwi a występowaniem nowotworu złośliwego pęcherza moczowego [24]. Podobnej analizy dokonał Molka Feki-Tounsi i wsp. [25] na terytorium Tunezji w latach 2007-2010. Rak pęcherza moczowego u mężczyzn mieszkających w tym kraju znajduje się na drugim miejscu pod względem częstości występowania wszystkich nowotworów. W badaniu wzięło udział 344 mężczyzn, w tym 124 było pacjentami oddziału urologii ze względu na obserwowane objawy raka pęcherza moczowego (m.in. krwimocz, problem z oddawaniem moczu), pozostałe 220 osób z objawami innych chorób układu moczowego zakwalifikowano do grupy kontrolnej. Stwierdzono, że stężenie kadmu we krwi osób z grupy badanej (2,72 µg/l) było 2-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (1,37 µg/l), co potwierdziło związek pomiędzy ekspozycją organizmu na kadm, a wzrostem ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego. Badania stężenia kadmu we krwi przeprowadzone na terenie Polski u osób niepalących mieszkających na terenach odległych od zakładów przemysłowych wykazały zawartość 0,5-0,6 µg/l, natomiast u osób palących 1,1-2,8 µg/l [26]. Dopuszczalne stężenie kadmu we krwi wynosi 5 µg/l, zatem w obu grupach nie stwierdzono przekroczenia wartości dopuszczalnych tego pierwiastka we krwi [26, 27]. Badania dotyczące ekspozycji na związki kadmu w powietrzu atmosferycznym wykazały z kolei, iż dawki inhalacyjne były kilkakrotnie wyższe od wartości ustalonych dla tła środowiskowego ustalonego przez Stację Monitoringu Tła Puszczy Boreckiej (dla kadmu 0,2 ng/m³). Na najwyższe stężenie kadmu w powietrzu atmosferycznym narażeni byli mieszkańcy Aglomeracji Karkowskiej i Górnośląskiej, jednak wielu autorów podkreśla istotność wnikania związków kadmu do organizmu wraz ze spożywanym pokarmem oraz drogą wchłaniania przez skórę [19, 28].

Narażenie zawodowe na kadm dotyczy przede wszystkim pracowników produkcji akumulatorów nikielowo-kadmowych, pigmentów kadmowych, ale także osób zatrudnionych przy spawaniu metali powlekanych warstwą kadmu oraz pracowników huty metali nieżelaznych [26]. Jedne z pierwszych doniesień dotyczących umieralności z powodu nowotworów, w tym m.in. raka pęcherza moczowego wskutek ekspozycji na kadm oraz nikiel, zostały opublikowane w 1985 r. na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem 546 pracowników w szwedzkim zakładzie produkcji baterii kadmowo-niklowych zatrudnionych w latach 1940-1980. Zawartość tlenku kadmu w powietrzu w miejscu pracy przed 1947 r. wynosiła ok. 1 mg/m^3 , w latach 1947-1962 ok. $0,3 \text{ mg/m}^3$, między 1962 a 1975 r. $0,05 \text{ mg/m}^3$, natomiast po 1975 r. ok. $0,02 \text{ mg/m}^3$. Ponadto w powietrzu wykryto 2-10 razy większe stężenie związków niklu. Spośród 133 przypadków zgonu przed 80 r.ż., 2 przypadki dotyczyły zgonu z powodu raka pęcherza moczowego. Standaryzowany współczynnik umieralności dla tej jednostki chorobowej obliczony jako stosunek odnotowanych przypadków zgonu z powodu raka pęcherza moczowego do przewidywanej wartości przypadków zgonu z tej samej przyczyny wśród populacji szwedzkiej wyniósł 182. Oznacza to, że wśród osób eksponowanych w środowisku zawodowym na kadm występowała większa liczba przypadków rozwoju nowotworu pęcherza moczowego, niż w populacji szwedzkiej [28].

Narażenie na nikiel a rak pęcherza moczowego

Nikiel należy do metali ciężkich powszechnie występujących w przyrodzie. Szacuje się, że jego zawartość w powietrzu atmosferycznym wynosi $0,1\text{-}3 \text{ ng/m}^3$, w glebie $3\text{-}1000 \text{ mg/kg}$, natomiast w wodzie $2\text{-}10 \text{ }\mu\text{g/dm}^3$. Źródłem niklu jest przede wszystkim przemysł, w tym produkcja stali nierdzewnej, stopów, narzędzi elektrycznych, a także spawalnictwo i galwanizacja. Nikiel jest również wykorzystywany w jubilerstwie oraz przy produkcji ceramiki [29]. Z badań opublikowanych w 2010 r., przeprowadzonych w Walii, Szwecji i Norwegii, jednoznacznie wynika, że istnieje silna korelacja pomiędzy obecnością rozpuszczalnych w wodzie związków niklu, a wzrostem ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe płuc i jamy nosa oraz zatok przynosowych, natomiast istnieje niewiele źródeł potwierdzających związek pomiędzy ekspozycją środowiskową na związki niklu, a rozwojem raka pęcherza moczowego [30]. Badania przeprowadzone na terenie Polski, dotyczące ekspozycji na związki niklu w powietrzu atmosferycznym wykazały, iż dawki inhalacyjne były kilkakrotnie wyższe od wartości ustalonych dla tła środowiskowego przez Stację Monitoringu Tła Puszczy Boreckiej (dla niklu: $0,7 \text{ ng/m}^3$), jednak ryzyko nowotworowe było

nadal niskie, a więc nie przekraczało przyjętego zakresu wartości ryzyka nowotworowego. Potwierdzono jednak narażenie zdrowotne dzieci wynikające z ekspozycji na nikiel obecny w powietrzu atmosferycznym [19].

Do grup zawodowego ryzyka narażenia na nikiel należą pracownicy rafinerii niklu, produkcji stopów niklowych oraz górnicy z kopalń rud nikielowo-siarczanowych [31]. Związek rakotwórczości z narażeniem na nikiel został stwierdzony już w 1988 r. na podstawie badań Gustavssona i wsp. [32], którzy przebadali 5266 szwedzkich kominiarzy aktywnych zawodowo w okresie od 1918 do 1980 r. i zaobserwowali związek zachorowań na nowotwory złośliwe z narażeniem zawodowym. W grupie badanych zdiagnozowano 23 przypadki raka pęcherza moczowego, w tym 19 z nich pod względem histologicznym wywodziło się z nabłonka przejściowego. Podobne konsekwencje ekspozycji na nikiel zaobserwowano u 1388 fińskich pracowników (1339 mężczyzn i 49 kobiet) huty miedzi i niklu oraz rafinerii niklu. Obserwacje trwały 34 lata (1953-1987), dotyczyły pracowników zatrudnionych co najmniej 3 miesiące. Średnie stężenie niklu w pobieranej (po zakończeniu pracy) próbce moczu wynosiło $0,85 \text{ }\mu\text{mol/l}$. Na przestrzeni badanych lat odnotowano 67 nowych przypadków nowotworów, trzy z nich stanowiły nowotwór złośliwy pęcherza moczowego. W badaniach tych potwierdzono związek między ekspozycją na nikiel, a wzrostem ryzyka zapadalności na raka płuc i zatok przynosowych, nie stwierdzono jednak zależności między ekspozycją na nikiel a wzrostem ryzyka rozwoju raka pęcherza moczowego [33].

Narażenie na chrom a rak pęcherza moczowego

Ryzyko zawodowe związane z ekspozycją na związki chromu dotyczy pracowników przemysłu chemicznego, metalurgicznego, a także osób zajmujących się przetwarzaniem stopów chromu [34]. W Polsce obowiązują maksymalne dopuszczalne stężenia związków chromu w środowisku pracy (Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy; Dz.U. z 2014 r., poz. 817) [35]: $0,5 \text{ mg/m}^3$ dla chromu metalicznego, związków chromu (II) i (III) w przeliczeniu na chrom oraz $0,1 \text{ mg/m}^3$ dla chromianów (VI), dichromianów (VI) w przeliczeniu na chrom (VI) [34]. Według danych IARC istnieje zależność między ekspozycją na chrom, a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu płuc [9]. W 2011 r. opublikowano wyniki badań przeprowadzonych na terenie Polski, dotyczących ekspozycji zawodowej spawaczy stali chromowo-niklowych doko-

nanej poprzez pomiar stężeń chromu i niklu w miejscu pracy. Skala ekspozycji zależna była zarówno od rodzaju spawanego materiału, jak i zastosowanej metody. Większość badanych pracowała w warunkach szkodliwych, co jednoznacznie wskazywało na potencjalne zagrożenie ich zdrowia [36]. W pracy Mazdaka i wsp. [36] opublikowano wyniki pomiaru stężeń chromu, manganu, dialdehydu malonowego (MDA – *Malondialdehyde*) – biomarkera peroksydacji lipidów oraz całkowitej zdolności przeciwutleniającej (TAC – *Total Antioxidant Capacity*) w surowicy 52 pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem pęcherza moczowego i 58 osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Stężenie MDA i chromu oznaczonego w surowicy grupy badanej było znacznie wyższe niż w grupie kontrolnej, w przeciwieństwie do manganu i TAC. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem chromu w surowicy krwi, a rozwojem raka pęcherza moczowego. Postawiono hipotezę dotyczącą wpływu chromu i manganu na zaburzenie równowagi oksydacyjno-redukcyjnej, co pośrednio może być przyczyną rozwoju raka pęcherza moczowego. W 1997 r. opublikowano badanie dotyczące skutków ekspozycji na chrom wśród 1244 pracowników garbarni w Genui, we Włoszech. Analiza dotyczyła 870 mężczyzn oraz 374 kobiet zatrudnionych w latach 1955-1988 na okres co najmniej pół roku. Badani narażeni byli na chrom, barwniki azowe na bazie benzydyny, organiczne rozpuszczalniki aromatyczne, formaldehyd oraz nitrozoaminy. Zaobserwowano zwiększoną umieralność z powodu raka pęcherza moczowego w tej grupie, jednak za główną przyczynę uznano barwniki na bazie benzydyny, wykluczając tym samym ekspozycję na chrom, jako bezpośrednią przyczynę raka pęcherza moczowego [38].

Podsumowanie

Przedstawiona analiza danych literaturowych wykazuje, że nadmierna ekspozycja na arsen, kadm, nikiel i chrom, zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów narządów wewnętrznych, w tym również raka pęcherza moczowego. Szczególnie dotyczy to osób narażonych na arsen i kadm. Zarówno narażenie środowiskowe, jak i narażenie zawodowe, związane z pracą w warunkach ekspozycji na ww. związki, może powodować zwiększoną zachorowalność i umieralność z powodu raka pęcherza moczowego. W Polsce szczególną uwagę zwraca się na ekspozycję pracowników przemysłu na metale ciężkie, zaś narażenie środowiskowe dotyczy przede wszystkim takich krajów, jak Bangladesz, Tajwan czy Mongolia ze względu na brak dostępu do wody pitnej i korzystanie ze studni artezyjskich. Wprowadzone w Polsce, jak i w wielu innych gospodarczo rozwiniętych krajach, regulacje prawne (wyznaczenie maksymalnego dopuszczalnego stężenia związków w środowisku pracy oraz dopuszczalnego stężenia w powietrzu atmosferycznym i wodzie), określone w celu ochrony zdrowia ludzi, powinny powstrzymać wzrost liczby nowotworów, w tym również raka pęcherza moczowego. Problemem pozostaje fakt ekspozycji środowiskowej ludności w krajach ubogich, gdzie dostosowanie się do standardów światowych jest, z oczywistych względów, tymczasowo niemożliwe. W Polsce mimo zastosowanych regulacji prawnych obserwuje się jednak utrzymywanie tendencji wzrostowej liczby zachorowań na raka pęcherza moczowego, i to szczególnie u kobiet, co skłania do szerszej profilaktyki, zarówno prowadzonej w zakresie działań edukacyjno-informacyjnych, jak i w zakresie wczesnej diagnostyki prewencyjnej.

Piśmiennictwo / References

1. Wojciechowska U, Didkowska J. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – IMSC. <http://onkologia.org.pl/raporty/> (11.03.2016).
2. Tuchowska P, Worach-Kardas H, Marcinkowski JT. Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. *Probl Hig Epidemiol* 2013, 94(2): 166-171.
3. Długosz A, Gąsior J, Guzik A. Wpływ czynników środowiskowych na rozwój raka pęcherza moczowego. *Nowotwory* 2015, 65(1): 35-41.
4. Szymańska-Chabowska A, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Analiza stężeń wybranych markerów neoplazmatycznych u osób zawodowo narażonych na arsen i metale ciężkie. *Med Pr* 2004, 55(4): 313-320.
5. Chlebda E, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Wpływ ekspozycji zawodowej na ołów i arsen na stężenie karotenoidów w surowicy u pracowników huty miedzi. *Med Pr* 2004, 55(5): 389-401.
6. Flora SJ, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res* 2008, 128(4): 501-523.
7. Rorbach-Dolata A, Marchewka Z, Piwowar A. Biochemiczna kancerogeneza wybranych metali ciężkich w raku pęcherza moczowego. *Post Biochem* 2015, 61(2): 176-182.
8. Naujokas ME, Anderson B, Ahsan H, et al. The broad scope of health effects from chronic arsenic exposure: update on a worldwide public health problem. *Environ Health Perspect* 2013, 121(3): 295-302.
9. WHO. International Agency of Research of Cancer. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans. Chromium, Nickel and Welding. IARC, Lyon 1990, vol. 49.
10. Jakubowski M. Arsen i jego związki nieorganiczne. [w:] *Monitoring biologiczny narażenia na czynniki chemiczne w środowisku pracy*. Jakubowski M (red). IMP, Łódź 1997: 123-134.

11. Biesiada M. Profile toksykologiczne potencjalnie szkodliwych dla zdrowia ludzi substancji występujących na składowisku fosfogipsu „Wiślinka”. [w:] Ocena ryzyka zdrowotnego mieszkańców Wiślinki związanego z oddziaływaniem hałdy fosfogipsu. Biesiada M (red). IMPiZŚ, Sosnowiec 2006: 20-36.
12. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2015 r. w sprawie jakości wody przeznaczonej do spożycia przez ludzi (Dz.U. z 2015, poz. 1989).
13. Chiou HY, Hsueh YM, Liaw KF, et al. Incidence of internal cancers and ingested inorganic arsenic: a seven-year follow-up study in Taiwan. *Cancer Res* 1995, 55(6): 1296-1300.
14. Arsenic in drinking water. WHO Fact Sheet No 210. WHO, Geneva. <http://www.who.int/ipcs/features/arsenic.pdf> (11.03.2016).
15. Smith AH, Lingas EO, Rahman M. Contamination of drinking-water by arsenic in Bangladesh: a public health emergency. *Bull WHO* 2000, 78(9): 1093-1103.
16. Khan AW, Ahmad SA, Sayed S, et al. Arsenic contamination in ground water and its effect on human health with particular reference to Bangladesh. *J Prev Soc Med* 1997, 16(1): 65-73.
17. Chen Y, Ahsan H. Cancer burden from arsenic in drinking water in Bangladesh. *Am J Public Health* 2004, 94(5): 741-744.
18. Steinmaus C, Yuan Y, Bates MN, Smith AH. Case-control study of bladder cancer and drinking water arsenic in the western United States. *Am J Epidemiol* 2003, 158(12): 1193-1201.
19. Trojanowska M, Świetlik R. Inhalacyjne narażenie środowiskowe mieszkańców miast Polski na metale ciężkie kadm i nikiel oraz arsen. *Med Srod* 2012, 15(2): 33-41.
20. Trojanowska M, Świetlik R. Ocena ryzyka nowotworowego związanego z narażeniem inhalacyjnym na benzo(a)piren w wybranych miastach Polski. *Med Srod* 2013, 16(2): 14-22.
21. Wcisło E, Ioven D, Kucharski R, et al. Human health risk assessment case study: an abandoned metal smelter site in Poland. *Chemosphere* 2002, 47(5): 507-515.
22. Czeczot H, Majewska M. Kadm – zagrożenie i skutki zdrowotne. *Farm Pol* 2010, 66(4): 243-250.
23. Wojciechowska-Mazurek M, Mania M, Starska K, Opoka M. Kadm w środkach spożywczych – celowość obniżenia limitów. *Przem Spoż* 2010, 64: 45-48.
24. Kellen E, Zeegers MP, Hond ED, Buntinx F. Blood cadmium may be associated with bladder carcinogenesis: the Belgian case-control study on bladder cancer. *Cancer Detect Prev* 2007, 31(1): 77-82.
25. Feki-Tounsi M, Olmedo P, Gil F, et al. Cadmium in blood of Tunisian men and risk of bladder cancer: interactions with arsenic exposure and smoking. *Environ Sci Pollut Res Int* 2013, 20(10): 7204-7213.
26. Jakubowski M. Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd. *PiMOŚP* 2012, 2(72): 111-146.
27. Kozłowska A, Mikołajczyk A, Boroń M i wsp. Narażenie na ołów a stężenie we krwi kadmu, seleniu i wartości morfologii. *Med Srod* 2015, 18(2): 17-25.
28. Elinder CG, Kjellström T, Hogstedt C, et al. Cancer mortality of cadmium workers. *Br J Ind Med* 1985, 42(10): 651-655.
29. Wojciechowska M, Kołodziejczyk J, Gocki J, Bartuzi Z. Nadwrażliwość na nikiel. *Alerg Astma Immun* 2008, 13(3): 136-140.
30. Grimsrud TK, Andersen A. Evidence of carcinogenicity in humans of water-soluble nickel salts. *J Occup Med Toxicol* 2010, 5: 7.
31. Szadkowska-Stańczyk I, Szeszenia-Dąbrowska N. Zawodowe uwarunkowania raka płuca w badaniach epidemiologicznych. *Med Pr* 2001, 52(1): 27-34.
32. Gustavsson P, Gustavsson A, Hogstedt C. Excess of cancer in Swedish chimney sweeps. *Br J Ind Med* 1988, 45(11): 777-781.
33. Karjalainen S, Kerttula R, Pukkala E. Cancer risk among workers at a copper/nickel smelter and nickel refinery in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, 63(8): 547-551.
34. Stanisławska M, Janasik B, Trzcinka-Ochocka M. Ocena narażenia zawodowego spawaczy na podstawie oznaczania dymów i ich składników powstających podczas spawania stali chromowo-niklowej. *Med Pr* 2011, 62(4): 359-368.
35. Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 23 czerwca 2014 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy (Dz.U. z 2014, poz. 817).
36. Surgiewicz J. Chrom i jego związki – metoda oznaczania. *PiMOŚP* 2009, 1(59): 113-118.
37. Mazdak H, Mirkheshti N, Movahedian A, et al. Manganese, chromium and the oxidation status in bladder cancer. *Trace Elem Electroly* 2009, 26(2): 83-88.
38. Montanaro F, Ceppi M, Demers PA, et al. Mortality in a cohort of tannery workers. *Occup Environ Med* 1997, 54(8): 588-591.