

## Генетические маркеры риска развития поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря

В.Н. Павлов<sup>1</sup>, А.А. Измайлов<sup>1</sup>, Т.В. Викторова<sup>1,2</sup>, С.М. Измайлова<sup>1</sup>, Л.З. Ахмадишина<sup>2</sup>,  
В.З. Галимзянов<sup>1</sup>, А.А. Загидуллин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, Уфа;  
<sup>2</sup>Уфимский научный центр РАН

Контакты: Адель Альбертович Измайлов izmailov75@mail.ru

С целью выявления возможных ассоциаций полиморфных вариантов генов цитохрома P450 и ферментов глутатион-S-трансферазы с риском развития рака мочевого пузыря (РМП) нами проведен анализ частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных локусов генов CYP1A1 (A2454G), GSTM1 (del), GSTP1 (A313G) у 208 больных с диагнозом РМП (104 пациента с инвазивным и 104 – с поверхностным раком) и у 367 пациентов без выявленной онкопатологии.

Установлено, что генетическими маркерами риска развития РМП являются генотипы \*1A\*2C (ОР 3,42) и \*2C\*2C (ОР 6,98), аллель \*2C (ОР 3,73) гена CYP1A1, генотип GG (ОР 2,53) гена GSTP1. Наличие аллеля \*2C (ОР 1,69) гена CYP1A1, аллеля G (ОР 2,40) и генотипа AG (ОР 2,40) гена GSTP1 ассоциировано с инвазивными формами РМП.

Существенных различий в распределении частот встречаемости генотипов гена GSTM1 между выборками больных и здоровых не выявлено.

**Ключевые слова:** рак, мочевого пузыря, онкомаркеры, полиморфизм

### Genetic risk markers for superficial and invasive bladder cancer

V.N. Pavlov<sup>1</sup>, A.A. Izmailov<sup>1</sup>, T.V. Viktorova<sup>1,2</sup>, S.M. Izmailova<sup>1</sup>, L.Z. Akhmadishina<sup>2</sup>, V.Z. Galimzyanov<sup>1</sup>, A.A. Zagidullin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia, Ufa;

<sup>2</sup>Ufa Research Center, Russian Academy of Sciences

To reveal possible associations of the polymorphic variants of the cytochrome P450 and enzymes glutathione-S-transferase genes with the risk for bladder cancer (BC), the authors analyzed the frequency of genotypes and alleles at the polymorphic loci of the CYP1A1 (A2454G), GSTM1 (del), and GSTP1 (A313G) genes in 208 patients diagnosed as having BC (104 patients with invasive BC and 104 with superficial BC) and in 367 patients without identified oncopathology.

The \*1A\*2C (OR = 3.42) and \*2C\*2C (OR = 6.98) genotypes, \*2C (OR = 3.73) allele of the CYP1A1 gene and the GG (OR = 2.53) genotype of the GSTP1 gene were ascertained to be genetic markers for a risk for BC. The presence of the \*2C (OR = 1.69) allele of the CYP1A1 gene, the G (OR = 2.40) allele and the AG genotype (OR = 2.40) of the GSTP1 gene was associated with the invasive forms of BC. There were no substantial differences in the distribution of the frequency of genotypes of the GSTM1 gene between the samples of patients and healthy individuals.

**Key words:** cancer, urinary bladder, oncomarkers, polymorphism

### Введение

По данным ВОЗ, около 3 % всех онкологических заболеваний приходится на рак мочевого пузыря (РМП), уступающего по распространенности только опухолям желудка, пищевода, легких и гортани. По темпам прироста среди онкоурологических заболеваний РМП занимает 2-е место после рака предстательной железы [1]. В период с 1998 по 2008 г. заболеваемость РМП на 100 тыс. населения в РФ возросла с 7,90 до 9,16 [2, 3].

Различают поверхностные (неинвазивные) (Tis–TaT1) и инвазивные (T2–T4) формы РМП. Прогрессия поверхностного рака в инвазивный наблюдается в 25–65 % случаев. Трехлетняя выживаемость при первичном инвазивном раке во всем мире не превышает 67 %, а при прогрессирующем из поверхностного – в половину меньше (37 %) [4].

Формирование групп риска прогрессирования РМП основано на морфологических параметрах опухоли, таких, как степень инвазии, степень дифференцировки, наличие или отсутствие карциномы *in situ* (CIS) [5, 6]. Группировка больных по морфологическим характеристикам не полностью отражает биологический потенциал уротелиальной карциномы, в связи с этим большое значение имеет поиск дополнительных генетических маркеров прогноза при РМП.

Общепризнано, что РМП – онкологическое заболевание с широким спектром факторов риска. Известно, что пусковым механизмом развития большинства онкологических заболеваний служит индивидуальная генетическая предрасположенность, провоцируемая разнообразными внешнесредовыми факторами, прежде всего химической природы [7].

По данным литературы, к факторам риска РМП относятся канцерогены табачного дыма, полиароматические углеводороды, некоторые лекарственные препараты и другие вещества, объединенные общим термином «ксенобиотики» [8–10]. Необходимым условием проявления действия ксенобиотиков является повышенная чувствительность организма, которая формируется при наличии определенного генетического фона. Канцерогены, попадая в организм, подвергаются биотрансформации под воздействием ферментов, активность которых контролируется генами системы биотрансформации ксенобиотиков. При неблагоприятных комбинациях генотипов возрастает риск развития РМП. В связи с этим представляется важным изучение особенностей генетических систем, участвующих в процессах биотрансформации ксенобиотиков, которые протекают в 2 этапа. На первом этапе, контролируемом ферментами цитохрома P450 и др., происходит активация ксенобиотиков с образованием активных промежуточных метаболитов, которые под воздействием ферментов 2-го этапа (глутатион-S-трансферазы и др.) преобразуются в водорастворимые нетоксичные компоненты и выводятся из организма [8, 10, 11].

**Цель исследования** – изучение ассоциации полиморфных вариантов генов цитохрома P450 (*CYP1A1*) и глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* и *GSTP1*) с риском развития РМП, а также анализ возможных ассоциаций функциональных полиморфных локусов генов у пациентов с поверхностными и инвазивными формами РМП.

#### Материалы и методы

**Объект исследования.** Основную группу составили 208 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом РМП, находившихся на стационарном лечении в период с 2005 по 2009 г. Из них 104 пациента с поверхностными и 104 – с инвазивными формами РМП. Средний возраст больных составил  $61,07 \pm 11,14$  года.

Контрольную группу составили 367 практически здоровых индивидов, жителей Республики Башкортостан, отобранных по возрасту, полу и этнической принадлежности, без хронических заболеваний, в том числе без патологии мочеполовой системы в анамнезе. Средний возраст  $56,12 \pm 8,57$  года.

**Проведение анализов.** ДНК выделяли из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ полиморфных локусов генов *CYP1A1* (*A2454G*) и *GSTP1* (*A313G*) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией амплифицированных фрагментов соответствующими эндонуклеазами. Делационный полиморфизм гена *GSTM1* (*del*) исследовали в стандартных условиях по

ранее описанной методике [12]. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и методы идентификации полиморфных аллелей были приведены в публикациях ранее [13, 14]. Результаты амплификации и рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 7% полиакриламидном геле при напряжении 200–300 В (10 В/см).

Математическую обработку результатов исследования проводили на IBM-Pentium IV с использованием статистических программ BioStat (Primer of Biostatistics, 4th Edition, S.A. Glantz, McGraw-Hill), а также в программах Statistica, Microsoft Excel и Microsoft Access.

Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами и ассоциацию с клиническим течением заболевания выявляли, сравнивая выборки с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса с помощью программы BioStat. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Относительный риск (ОР) заболевания по конкретному признаку вычисляли как соотношение шансов, доверительный интервал (ДИ) для ОР рассчитывали по стандартным формулам, расчеты проводили в программе Statistica v. 6.0 [15].

Силу ассоциации генетических маркеров с риском развития РМП оценивали по значениям показателя относительного риска: ОР  $> 1,5$  рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с генотипом или аллелем (фактор риска), ОР  $< 0,5$  – как отрицательную ассоциацию (фактор устойчивости).

#### Результаты

В табл. 1 представлены сводные результаты молекулярно-генетического анализа полиморфных вариантов генов *CYP1A1*, *GSTM1* и *GSTP1* у больных РМП и в контрольной группе.

При изучении полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1* выявлено статистически значимое повышение гетерозигот  $*1A*2C$  у больных РМП (34,6%) по сравнению с контрольной группой (13,4%) ( $p = 0,0005$ ) и гомозигот  $*2C*2C$  (3,9% и 0,6% соответственно,  $p = 0,013$ ). Генотип  $*1A*1A$  достоверно чаще (86,1%) встречался в группе здоровых индивидов, тогда как в группе больных его частота оказалась меньше и составила 61,5% ( $p = 0,0005$ ). Частота аллеля  $*2C$  гена *CYP1A1* у больных РМП оказалась повышенной до 21,2% против 7,3% в контрольной группе ( $p = 0,0005$ ).

Полученные результаты позволяют считать генотип  $*1A*1A$  (ОР 0,26; 95% ДИ 0,17–0,4) и аллель  $*1A$  (ОР 0,27; 95% ДИ 0,18–0,39) факторами устойчивости к развитию злокачественных новообразований МП, а генетическими маркерами риска развития РМП – генотипы  $*1A*2C$  (ОР 3,42; 95% ДИ 2,21–5,33),  $*2C*2C$  (ОР 6,98; 95% ДИ 1,36–48,10) и аллель  $*2C$  (ОР 3,73;

95% ДИ 2,55–5,47) полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1*.

Проведенный анализ частоты встречаемости делеции гена *GSTM1* достоверных различий между группами больных и здоровых не выявил ( $p=0,063$ ).

При молекулярно-генетическом анализе полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1* получены следующие результаты: показано статистически достоверное увеличение доли генотипа *GG* в группе больных РМП (9,7%) по сравнению с контрольной группой (4,1%,  $p=0,016$ ). Статистический анализ показал, что генотип *GG* (ОР 2,53; 95% ДИ 1,17–5,54) полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1* является маркером повышенного риска развития РМП.

Данные сравнительного анализа особенностей распределения частот генотипов у больных РМП с учетом клинического течения заболевания приведены в табл. 2.

В результате анализа распределения генотипов полиморфного локуса *A2454G* гена *CYP1A1* у больных РМП в зависимости от степени инвазии выявляе-

но, что частота встречаемости аллеля \*2С у больных с инвазивным характером роста выше (25,5%), чем у больных с неинвазивными формами РМП (16,8%) ( $p=0,04$ ). Данный аллель служит маркером риска развития инвазивных форм РМП (ОР 1,69; 95% ДИ 1,02–2,80).

При изучении частоты встречаемости делеции гена *GSTM1* достоверных различий между группой больных РМП и контрольной группой не установлено ( $p=1,0$ ).

Анализ распределения частот генотипов полиморфного локуса *A313G* гена *GSTP1* у больных РМП в зависимости от клинического течения заболевания показал, что генотип *AG* выявлялся достоверно чаще у пациентов с инвазивным РМП (51,9%), чем с неинвазивной формой данного заболевания (31,1%) ( $p=0,005$ ). Частота встречаемости аллеля *G* гена *GSTP1* у больных инвазивными формами РМП также была увеличена до 39,4% против 21,3% у пациентов с неинвазивными формами ( $p=0,001$ ). У больных неинвазивным РМП встречаемость генотипа *AA*

**Таблица 1.** Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных вариантов генов цитохрома *P450* и глутатион-S-трансферазы у больных РМП и у лиц контрольной группы

Генотипы и аллели	Группа больных РМП		Контрольная группа		$\chi^2$	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
<b>Полиморфный локус <i>A2454G</i> гена <i>CYP1A1</i></b>							
*1A*1A	128	61,5	303	86,0	42,80	<b>0,0005</b>	<b>0,26 (0,17–0,40)</b>
*1A*2C	72	34,6	47	13,4	33,86	<b>0,0005</b>	<b>3,42 (2,21–5,33)</b>
*2C*2C	8	3,9	2	0,6	6,22	<b>0,013</b>	<b>6,98 (1,36–48,10)</b>
<i>Всего</i>	208		351				
*1A	328	78,8	651	92,7	53,04	<b>0,0005</b>	<b>0,37 (0,18–0,39)</b>
*2C	88	21,2	51	7,3			<b>3,73 (2,55–5,47)</b>
<b>Делеционный полиморфизм гена <i>GSTM1</i></b>							
Норма +/+	127	61,0	164	53,4	3,75	0,063	
Делеция del	81	39,0	151	46,6			
<i>Всего</i>	208		238				
<b>Полиморфный локус <i>A313G</i> гена <i>GSTP1</i></b>							
<i>AA</i>	101	48,8	160	49,8	0,02	0,884	0,96 (0,67–1,38)
<i>AG</i>	86	41,5	148	46,1	0,88	0,348	0,83 (0,58–1,20)
<i>GG</i>	20	9,7	13	4,1	5,84	<b>0,016</b>	<b>2,53 (1,17–5,54)</b>
<i>Всего</i>	207		321				
<i>A</i>	288	69,6	468	72,9	1,22	0,271	0,85 (0,64–1,13)
<i>G</i>	126	30,4	174	27,1			1,18 (0,89–1,56)

**Примечание.** Шрифтовое выделение указывает на достоверность различий между группами сравнения.

выше – 63,1 %, чем у пациентов с инвазивными формами РМП – 34,6 % ( $p=0,001$ ), что указывает на его протективное значение в отношении развития инвазивных форм РМП. В свою очередь, генотип *AG* (ОР 2,40; 95% ДИ 1,31–4,41) и аллель *G* (ОР 2,40; 95% ДИ 1,52–3,79) являются маркерами повышенного риска развития инвазивных форм РМП.

**Обсуждение результатов**

Методы лечения, тактика наблюдения, прогноз у больных с поверхностными и инвазивными формами РМП значительно различаются. Поверхностные формы РМП имеют относительно благоприятный прогноз, однако в 50–70 % случаев склонны к рецидивированию [16].

Под прогрессированием поверхностного РМП понимают развитие инвазивного рецидива опухоли (критерий Т), возрастание степени клеточной анаплазии (критерий G) или наличие метастатического процесса (критерий М) [5, 18]. Различают РМП с низким риском прогрессирования (Ta–T1G<sub>1</sub> без CIS),

промежуточным (мультифокальный, T1G<sub>1</sub>, TaG<sub>2</sub>, солитарная опухоль T1G<sub>2</sub> без CIS) и высоким риском прогрессирования (мультифокальный, T1G<sub>2</sub>, Ta–T1G<sub>3</sub>, первичная CIS или другие опухоли в сочетании с CIS) [6].

Все эти параметры не учитывают особенности индивидуального генетического фона, играющего решающую роль в детерминации онкологического риска. В настоящее время многими учеными мира ведутся исследования по выяснению роли генетической предрасположенности факторов среды в формировании мультифакториальных заболеваний, к которым можно отнести и РМП.

Доказано, что у человека существует генетический контроль метаболизма, поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут либо сохранять устойчивость, либо, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам [11, 18–20].

В литературе достаточно широко представлены ассоциативные исследования роли полиморфных

**Таблица 2.** Распределение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфных локусов генов цитохрома P450 и глутатион-S-трансферазы у больных РМП с учетом клинического течения заболевания

Генотипы	Инвазивный РМП		Поверхностный РМП		$\chi^2$	p	ОР (95% ДИ)
	Абс.	Частота	Абс.	Частота			
<b>Полиморфный локус A2454G гена CYP1A1</b>							
*1A*1A	58	55,8	70	67,3	2,46	0,117	0,61 (0,34–1,12)
*1A*2C	39	37,5	33	31,7	0,53	0,467	1,29 (0,7–2,38)
*2C*2C	7	6,7	1	1,0	3,25	0,071	7,43 (0,90–166,19)
<i>Всего</i>	104		104				
*1A	155	74,5	173	83,2	4,17	<b>0,041</b>	<b>0,59 (0,36–0,98)</b>
*2C	53	25,5	35	16,8			<b>1,69 (1,02–2,80)</b>
<b>Делеционный полиморфизм гена GSTM1</b>							
Норма +/+	63	60,6	64	61,5	0,00	1,0	
Делеция del	41	39,4	40	38,4			
<i>Всего</i>	104		104				
<b>Полиморфный локус A313G гена GSTP1</b>							
AA	36	34,6	65	63,1	15,69	<b>0,001</b>	<b>0,31 (0,17–0,57)</b>
AG	54	51,9	32	31,1	8,43	<b>0,005</b>	<b>2,40 (1,31–4,41)</b>
GG	14	13,5	6	5,8	2,64	0,105	2,52 (0,86–7,70)
<i>Всего</i>	104		103				
A	126	60,6	162	78,6	15,11	<b>0,001</b>	<b>0,42 (0,26–0,66)</b>
G	82	39,4	44	21,4			<b>2,40 (1,52–3,79)</b>

**Примечание.** Шрифтовое выделение указывает на достоверность различий между группами сравнения.

вариантов гена *CYP1A1* в развитии онкологической патологии, сроках манифестации, тяжести течения, скорости метастазирования. Однако подобные исследования при РМП довольно немногочисленны. Так, M. Pande et al. показали, что у лиц с гетерозиготами по полиморфному локусу *A2454G* гена *CYP1A1* РМП развивается на 4 года раньше, чем с гомозиготами по норме [21]. J.P. Grando et al. выявили ассоциацию риска развития РМП с присутствием гетерозиготного и полиморфного гомозиготного генотипа гена *CYP1A1* [22], в то время как L. Fontana et al. никаких ассоциаций с риском развития РМП не обнаружили [23]. Нами была выявлена ассоциация генотипов *\*1A\*2C*, *\*2C\*2C* и аллеля *\*2C* с риском развития РМП, а также аллеля *\*2C* с повышенной вероятностью развития инвазивных форм заболевания.

Согласно данным литературы у больных РМП идентифицируется высокая частота нулевых генотипов гена *GSTM1* [24, 25]. Метаанализы, проведенные M. García-Closas et al. и M. Linda et al. показали ассоциацию риска развития РМП с нулевым генотипом гена *GSTM1* [26, 27]. L.I. Hsu et al. обнаружили связь нулевого генотипа *GSTM1* с инвазивными формами РМП [28]. В то же время подобная ассоциация не была обнаружена среди турков [29] и бразильцев [22]. Мы также не обнаружили ассоциации делеционного полиморфизма *GSTM1* с предрасположенностью к развитию РМП и инвазивных форм заболевания.

Данные литературы по ассоциации полиморфных вариантов гена *GSTP1* с многофакторными заболеваниями противоречивы. Высокий уровень экспрессии гена *GSTP1* был обнаружен в тканях, на которые внешняя среда оказывает наибольшее влияние, поэтому в случае низкой фенотипической активности

*GSTP1* эти ткани являются зоной риска развития токсического процесса и повреждения [12, 30, 31].

По данным R.D. Mittal et al., при исследовании 106 больных РМП и 162 лиц контрольной группы из Северной Индии выявлено, что генотипы *AG* и *GG* гена *GSTP1* увеличивают риск РМП [32]. Для изучения связи между полиморфным вариантом *A313G* гена *GSTP1* с РМП, E. Kellen et al. провели метаанализ 16 исследований, включая собственную работу, и показали, что генотипы *AG* и *GG* гена *GSTP1* по сравнению с генотипом *AA* увеличивают риск РМП [33]. Однако E. Altaylı et al. не выявили среди турков ассоциации полиморфного варианта *A313G* гена *GSTP1* с риском развития РМП [29, 34]. В настоящем исследовании установлено достоверное увеличение частоты генотипа *GG* у больных РМП, что согласуется с большинством данных литературы.

Возможно, маркерами риска прогрессии РМП служат аллель *\*2C* полиморфного локуса *A2445G* гена *CYP1A1*, генотип *AG* и аллель *G* полиморфного варианта *A313G* гена *GSTP1*. Это предположение требует дальнейшего подтверждения.

### Заключение

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли ферментов биотрансформации ксенобиотиков в развитии РМП. Ассоциация повышенного риска развития РМП с наличием определенных аллельных вариантов генов ферментов прооксидантов и антиоксидантов позволяет предположить, что цитохром P450 и глутатионзависимые ферменты могут быть важной составной частью в генетической структуре подверженности развитию РМП, и, возможно, их целесообразно использовать для оценки риска прогрессирования поверхностного РМП.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.А., Какорина Е.П., Сивков А.В. и др. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. Урология 2008;(3):5–7.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2010. 256 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2009. 192 с.
4. Лоран О.Б. Онкоурология сегодня: проблемы и достижения. Мед вестн 2007;13 (398). <http://medvestnik.ru/archive/2007/13>.
5. Fleming F., Huang A., Pu Y. Urinary bladder. In: Cancer staging manual. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1997; p. 241–24.
6. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo R., Salvador-Bayarri J. et al. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 2000;163(1):73–8.
7. Баранов В.С., Баранова Е.В., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности» (введение в предиктивную медицину). СПб.: Интермедика, 2000. 271 с.
8. Кулинский В.И. Обезвреживание ксенобиотиков. Соросовск образоват журн 1999;(1):8–12.
9. Autrup H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response. Mutat Res 2000;464:65–76.
10. Brockmoller J., Cascorbi I., Kerb R. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferase M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P 450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. Cancer Res 1996;56:3915–25.
11. Buch S., Kotekar A., Kawle D. et al. Polymorphisms at CYP and GST gene loci. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:553–5.
12. Egan K.M., Cai Q., Shu X.O. et al. Genetic polymorphisms in *GSTM1*, *GSTP1*, and *GSTT1* and the risk for breast cancer: results from the Shanghai Breast Cancer Study and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers prev 2004; 13(2):197–204.
13. Baranov V.S., Ivashchenko T., Bakay B. et al. Proportion of the *GSTM1* 0/0 genotype

- in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet* 1996;97:516–20.
14. Krajcinovic M., Labuda D., Richer Ch. et al. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood* 1999;93(5):1496–501.
15. www.statistica.com StatSoft Inc.-USA. Statistica v.6.0.
16. Allard P., Bernard P., Fradet Y. The early Clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer. *Europ Urol* 1998;8(1):692–8.
17. Malmstrom P., Busch C., Norlen B.J. Recurrences, progression and survival in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1987;21(2):185.
18. Hatagima A. Genetic polymorphisms and metabolism of endocrine disruptors in cancer susceptibility. *Cad Saude Publica* 2002;18(2):357–77.
19. Miller D.P., Liu G. De Vivo I. et al. Combinations of the variant genotypes of GSTP1, GSTM1 and p53 are associated with the lung cancer risk. *Cancer Res* 2002;62:2819–23.
20. Nebert D.W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: What is their Clinical relevance and Why do they exist? *Fm J Hum Genet* 1997;60:265–71.
21. Pande M., Amos C.I., Osterwisch D.R. et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(9):2393–401.
22. Grando J.P., Kuasne H., Losi-Guembarovski R. et al. Association between polymorphisms in the biometabolism genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in bladder cancer. *Clin Exp Med* 2009;9(1):21–8.
23. Fontana L., Delort L., Joumard L. et al. Genetic polymorphisms in CYP1A1, CYP1B1, COMT, GSTP1 and NAT2 genes and association with bladder cancer risk in a french cohort. *Anticancer Res* 2009;29(5):1631–5.
24. Steinhoff C., Franke K.H. Glutathione transferase isozyme genotypes in patients with prostate and bladder carcinoma. *Arch Toxicol* 2000;74(9):521–6.
25. Yuan J.M., Chan K.K., Coetzee G.A. et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer. *Carcinogenesis* 2008;29(7):1386–93.
26. Garcia-Closas M., Malats N. et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649–59.
27. Dong L.M., Potter J.D., White E. et al. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *JAMA* 2008;299(20):2423–36.
28. Hsu L.I., Chiu A.W., Huan S.K. SNPs of GSTM1, T1, P1, epoxide hydrolase and DNA repair enzyme XRCC1 and risk of urinary transitional cell carcinoma in southwestern Taiwan. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;228(2):144–55.
29. Altayli E., Gunes S., Yilmaz A.F. et al. CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphisms in patients with bladder cancer in a Turkish population. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):259–66.
30. Querhiani S., Tebourski F., Slama M.R. et al. The role of glutathione transferases M1 and T1 in individual susceptibility to bladder cancer in a Tunisia. *Ann Hum Biol* 2006;33(5–6):529–35.
31. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airway diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:222–39.
32. Mittal R.D., Srivastava D.S., Mandhani A. et al. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes (CYP2E1, GSTP1) and susceptibility to bladder cancer in North India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6(1):6–9.
33. Kellen E., Hemelt M., Broberg K. et al. Pooled analysis and meta-analysis of the glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism and bladder cancer: a HuGE–GSEC review. *Am J Epidemiol* 2007;165(11):1221–30.
34. Mo Z., Gao Y., Cao Y. et al. An updating meta-analysis of the GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and prostate cancer: a HuGE review. *Prostate* 2009;69(6):662–88.