Рак мочевого пузыря: роль модифицируемых факторов риска

В.А. Солодкий, А.Ю. Павлов, А.Г. Дзидзария, Р.А. Гафанов

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) входит в число пяти самых распространенных видов злокачественных новообразований в мире, его лечение является одним из самых дорогостоящих ввиду высокой частоты рецидивов РМП. Курение сигарет и ионизирующая радиация являются хорошо известными факторами риска развития РМП. Однако роль модифицируемых факторов (особенности образа жизни, такие как диета и физическая активность) в развитии РМП изучена недостаточно. В данном обзоре авторами подробно рассмотрены результаты исследований, посвященных значению питьевого режима, питания, физической активности и курения в отношении заболеваемости РМП. Хотя первичная профилактическая борьба с курением и пропаганда здорового образа жизни проводятся на государственном уровне, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально высоких возможностях вторичной профилактики путем систематического включения в клиническую практику уролога рекомендаций по отказу от курения как компонента лечения РМП, имеющего прямое влияние на результаты лечения. Повышенное внимание к этому компоненту консультирования пациентов может принести пользу с точки зрения не только исходов лечения РМП, но и общего состояния здоровья пациента.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, факторы риска, диета, эпидемиология рака мочевого пузыря, физические упражнения.
Для цитирования: Солодкий В.А., Павлов А.Ю., Дзидзария А.Г., Гафанов Р.А. Рак мочевого пузыря: роль модифицируемых факторов риска. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(2):105–110. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-105-110.

Bladder cancer: the importance of modifiable risk factors

V.A. Solodkiy, A.Yu. Pavlov, A.G. Dzidzariya, R.A. Gafanov

Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Bladder cancer is one of the five most common cancer types worldwide and is also one of the most expensive cancers to be treated throughout the life due to its high recurrence rate. Smoking and ionizing radiation are well-established risk factors. However, the importance of modifiable lifestyle factors such as diet and physical activity is poorly understood. This paper reviews the studies on drinking regimen, nutritional factors, the types of physical activity, and smoking regarding bladder cancer prevalence. The fight against smoking and the promotion of healthy lifestyle are provided at Government level. Meanwhile, available data demonstrate potentially high effect of secondary prevention by including recommendations on smoking cessation in bladder cancer management strategy. These recommendations directly affect treatment results and outcomes. Increased focus on this element of counseling will benefit both bladder cancer treatment outcomes and general health.

Keywords: bladder cancer, risk factors, diet, epidemiology of bladder cancer, exercises.

For citation: Solodkiy V.A., Pavlov A.Yu., Dzidzariya A.G., Gafanov R.A. Bladder cancer: the importance of modifiable risk factors. Russian Medical Review. 2020;4(2):105–110. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-2-105-110.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) находится на 5-м месте по частоте среди злокачественных новообразований у мужчин во всем мире и на 11-м месте у лиц обоих полов [1]. Общемировой стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости (на 100 000 человек/год) составляет 9,0 для мужчин и 2,2 для женщин [2], в Европейском союзе — 19,1 для мужчин и 4,0 для женщин [3]. В Европе самый высокий стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости был зарегистрирован в Бельгии (31 у мужчин и 6,2 у женщин), а самый низкий — в Финляндии (18,1 у мужчин и 4,3 у женщин) [4].

Курение сигарет, ионизирующая радиация и ароматические амины — основные установленные факторы риска развития РМП. Табачный дым содержит ароматические амины и полициклические ароматические

углеводороды, которые выводятся почками [5]. Профессиональное воздействие ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и хлорированных углеводородов является вторым по значимости фактором риска развития РМП, на долю которого приходится около 10% всех случаев [6].

В статье мы рассмотрим исследования, посвященные значению ключевых факторов питания, физической активности и курения в отношении заболеваемости РМП, и обсудим их потенциальную роль в профилактике РМП.

ПИТАНИЕ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Правильное питание может уменьшить воздействие известных факторов развития РМП и/или блокировать канцерогенный процесс, впоследствии предотвращая или

задерживая развитие РМП. Говоря о правильном питании, следует иметь в виду в том числе и достаточное количество потребляемой жидкости, овощей и фруктов.

Считается, что потребление достаточного количества жидкости влияет на диурез и, соответственно, на частоту опорожнения мочевого пузыря, что приводит как к уменьшению концентрации канцерогенов в моче, так и к сокращению времени их воздействия на эпителий мочевого пузыря [7]. В рандомизированном исследовании с участием 65 курильщиков увеличение потребления воды в течение 50 дней значительно снижало потенциал мутагенности мочи [8]. Популяционные исследования, посвященные изучению связи объема потребления жидкости и риска развития РМП, показали противоречивые результаты. В исследовании D.S. Michaud et al. (1999) значительный объем потребления жидкости (>2531 мл/сут) был сопряжен с уменьшением риска развития РМП на 49% по сравнению с незначительным потреблением (<1290 мл/сут) ($RR=0,51$, 95% ДИ 0,32–0,80) [9]. Напротив, исследование, проведенное в США, показало увеличение на 41% риска развития РМП при значительном общем объеме потребления жидкости (≥ 789 мл/сут) по сравнению с незначительным (<1696 мл/сут) [10]. По данным метаанализа Y. Bai et al. (2014), в который были включены данные результатов 17 исследований, не было выявлено ассоциаций между общим потреблением жидкости и риском развития РМП (общий $OR=1,06$, 95% ДИ 0,88–1,27), однако при анализе подгрупп выявили значимые обратные ассоциации между потреблением зеленого и черного чая и риском развития РМП [11]. В проведенных в западных странах исследованиях была выявлена обратная ассоциация между употреблением чая и риском развития РМП ($RR=0,95$, 95% ДИ 0,91–0,99), однако данные касаются только смешанного (черного и зеленого) чая, а не в чистом виде зеленого или черного [12]. Аналогичные противоречивые результаты в отношении риска развития РМП наблюдались также при потреблении кофе и молока [13, 14]. Многие факторы могут быть причиной таких несоответствий, и частота мочеиспускания (а не само поступление жидкости) может играть решающую роль в определении времени контакта канцерогена с эпителием мочевого пузыря. Многоцентровое исследование в Испании выявило обратную тенденцию между риском развития РМП и частотой ночных микций как у мужчин, так и у женщин, независимо от количества потребляемой жидкости [15]. Изучая потребление жидкости и частоту мочеиспускания, W. Zhang et al. (2010) установили, что субъекты, употреблявшие более 1500 мл жидкости в день и мочившиеся не менее 6 раз в день, имели значительное снижение риска развития РМП ($OR=0,43$, 95% ДИ 0,25–0,74) по сравнению с теми, кто выпивал менее 750 мл жидкости и мочился в сутки 3 раза или менее [16].

Овощи и фрукты содержат много микронутриентов и биологически активных веществ, которые могут блокировать или подавлять канцерогенез и, следовательно, уменьшать риск развития рака [17]. Одним из таких механизмов является модуляция ферментативной системы фазы I/II для изменения метаболизма канцерогенов и облегчения процессов детоксикации [17, 18]. Кроме того, было показано, что многие содержащиеся в овощах и фруктах вещества обладают противоопухолевой активностью. Они могут ингибировать пролиферацию и инвазию раковых клеток посредством нацеливания сигналь-

ных путей и воздействия на опухолевое микроокружение (снижение воспалительных реакций и ингибирование ангиогенеза) [17, 19, 20]. Таким образом, употребление богатых полезными веществами овощей и фруктов может не только служить профилактикой рака, но и обладать терапевтическим и лечебным потенциалом [19]. Метаанализ 27 исследований, опубликованных в августе 2014 г., показал дозозависимое снижение риска развития РМП с каждым приростом на 200 г/сут потребления овощей ($RR=0,92$, 95% ДИ 0,87–0,97) и фруктов ($RR=0,91$, 95% ДИ 0,83–0,99) [21, 22]. Значительные обратные ассоциации с риском развития РМП были также зарегистрированы в объединенных исследованиях для отдельных продуктов питания, таких как крестоцветные овощи [23] и цитрусовые [24]. Одним из важных факторов, которым часто пренебрегают в исследованиях, является способ приготовления пищи. Многие микроэлементы и фитохимические вещества чувствительны к теплу и могут быть разрушены или инактивированы в процессе приготовления пищи. При изучении влияния потребления сырых и вареных крестоцветных овощей на частоту развития РМП значительная обратная ассоциация наблюдалась при потреблении только сырых крестоцветных овощей, но не термически обработанных [25].

Хотя имеются исследования особенностей питания и риска развития РМП, но практически нет данных о пищевых факторах и раково-специфической выживаемости при РМП [26]. В крупном исследовании изучалась связь выживаемости при РМП с потреблением крестоцветных овощей. Наблюдалась сильная и значимая обратная связь между летальностью от РМП и потреблением брокколи, в частности потреблением сырой брокколи (≥ 1 против <1 порции в месяц; HR для общей летальности 0,57; 95% ДИ 0,39–0,83; HR для летальности от РМП 0,43; 95% ДИ 0,25–0,74) [27]. Этот вывод подтверждается данными исследования по применению изотиоцианатов (горчичные масла) — группы химически активных фитонутриентов, обнаруженных в основном в крестоцветных овощах, для профилактики РМП [18]. В 1980-х и 1990-х гг. было проведено несколько клинических испытаний специфических микронутриентов, таких как этретинат (аналог витамина А), пиридоксин (витамин B_6) и мегадозная поливитаминная комбинация [28–31]. Во всех исследованиях сообщалось о существенной задержке или предотвращении рецидива с помощью этих добавок у пациентов с диагнозом мышечно-неинвазивного РМП (МНИРМП), хотя у этих микроэлементов также наблюдались серьезные побочные эффекты, что ограничивало их применение. С учетом высокой частоты рецидивов МНИРМП [32] результаты исследований с акцентом на прогноз РМП и связи с питанием могут оказать значительное влияние на исходы течения РМП.

Имеющиеся данные в современной литературе противоречивы и недостоверны. Для ответов на вопросы о связи пищевого поведения и профилактики и/или лечения РМП необходимы хорошо спланированные перспективные исследования.

ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Физическая активность может быть хорошей профилактикой развития РМП. К путям, которые могут не-

посредственно влиять на биологическую профилактику онкогенеза, относятся усиление иммунитета, уменьшение хронического воспаления и застоя в органах малого таза, усиление выведения и нейтрализации канцерогенов, усиление репарации ДНК, модифицированная клеточная пролиферация, дифференцировка и апоптоз [33, 34]. Также была выдвинута гипотеза о том, что физическая активность может косвенно снизить риск развития РМП путем уменьшения массы тела и поддержания референсных значений индекса массы тела [35]. В двух недавно опубликованных исследованиях, одно из которых является метаанализом [36], а другое — объединенным анализом [37], сообщалось, что физическая активность позволяет существенно снизить риск развития РМП. Следует отметить, что систематический обзор литературы (6 проспективных и 2 ретроспективных исследования) о физической активности и ожирении не выявил ассоциаций низкой физической активности с риском развития РМП [38].

М. Keimling et al. (2014) провели метаанализ 15 исследований, опубликованных с января 1975 г. по ноябрь 2013 г., в которых участвовали почти 5,5 млн человек (27 784 случая РМП) [36]. Высокие и низкие уровни физической активности ассоциировались с 15% снижением риска развития РМП ($RR=0,85$, 95% ДИ 0,74–0,98). При рекреационной деятельности риск был снижен на 19% ($RR=0,81$, 95% ДИ 0,66–0,99), а при профессиональной деятельности — на 10% ($RR=0,90$, 95% ДИ 0,76–1,07). Как для умеренной ($RR=0,85$, 95% ДИ 0,75–0,98), так и для высокой активности ($RR=0,80$, 95% ДИ 0,64–1,00) снижение риска составило 15–20% соответственно. Увеличение продолжительности физической активности также указывало на снижение риска развития РМП.

S.C. Moore et al. (2016) выполнили объединенный анализ данных 12 проспективных когорт из США и Европы, включивших 1,44 млн человек, для изучения связи физической активности в свободное время с риском развития различных видов рака [37]. Физическая активность в свободное время была определена как деятельность, осуществляемая по усмотрению человека, которая улучшает или поддерживает физическую форму или здоровье. Всего было зарегистрировано 9073 случая РМП. Высокий уровень физической активности в свободное время по сравнению с низким уровнем (критерии основывались на широком спектре показателей) был связан с умеренным снижением риска развития РМП на 13% ($OR=0,87$; 95% ДИ 0,82–0,92; P для гетерогенности = 0,84). Ассоциация изменилась очень незначительно после корректировки по индексу массы тела (ИМТ) ($OR=0,88$; 95% ДИ 0,83–0,94). Наконец, были изучены ассоциации у курящих, бывших курильщиков и никогда не куривших, и результаты были очень похожи в 3 группах (P для модификации эффекта > 0,99).

В недавно проведенном исследовании изучено влияние физической активности на прогноз РМП или выживаемость пациента [39]. Это крупное исследование, в котором использовались данные 222 163 человек (83 случая смерти от РМП), полученные в результате Национального обследования состояния здоровья (National Health Interview Survey, NHIS), показало, что любая физическая активность (легкая, умеренная или высокая ≥ 10 мин) связана с уменьшением риска смерти на 47% по сравнению с отсутствием регулярных упражнений. Результаты были основаны на многомерной модели, корректирующей ИМТ и курение.

Будущие проспективные популяционные исследования, в которых будут анализироваться данные выживших больных, должны включать изучение конкретного типа, продолжительности, частоты, интенсивности и сроков физической активности и связи с РМП, а также сбор более детальных данных о физической активности с помощью стандартизированных инструментов измерения ее уровней.

КУРЕНИЕ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Курение табака уже давно признано едва ли не единственным наиболее важным поведенческим фактором риска, связанным с развитием РМП, и почти половина всех случаев РМП выявляется у хронических курильщиков [40].

Исследования и метаанализы, проведенные в начале 2000-х гг., демонстрируют повышенный риск развития РМП у тех, кто курит табак, по сравнению с теми, кто его не курит. Эти исследования показывают более чем трехкратное увеличение риска у курящих и приблизительно двукратное увеличение риска у бывших курильщиков [41]. Курение важнее и весомее, чем любой другой известный фактор риска развития РМП. Эти выводы были подтверждены в ходе метаанализа 89 исследований за последние 50 лет, проведенного в 2016 г. [42]. Риск развития РМП также был связан дозозависимым образом с количеством выкуриваемых сигарет, причем пик риска приходился на 15 выкуриваемых сигарет в день. Интересно, что курение более 15 сигарет в день не давало значительно большего общего риска (возможен скрытый феномен насыщения).

Хотя распространенность табакокурения в мире снижается, скорректированный по возрасту уровень заболеваемости РМП остается относительно стабильным [43]. Исследование 2011 г. в когорте NIH-AARP продемонстрировало повышенный риск развития РМП у курящих по сравнению с более ранними проспективными исследованиями в 1960–1980-х гг. Это свидетельствует об увеличении интенсивности ассоциации с течением времени. Авторы предполагают, что химический состав современных сигарет может усиливать канцерогенность [44]. Состав сигарет изменился с 1950-х гг., теперь они содержат меньше никотина и смолы, но более высокие концентрации нитратов и побочных производных N-нитрозамина, являющихся канцерогенами [45].

РМП исторически был более распространен у мужчин по сравнению с женщинами — в соотношении почти 3:1. Ранние исследования, особенно в 1970–1990-е гг., связывают этот факт с известной дисперсией распространенности курения. Более поздние исследования, проведенные в популяциях с сопоставимой гендерной распространенностью курения, показывают сходство в распространенности рака. Эти данные свидетельствуют о том, что мужчины и женщины имеют одинаковый риск вследствие курения в одинаковых количествах. Однако проведенный в 2009 г. метаанализ показал, что курение табака лишь частично объясняет избыток мужчин среди пациентов с РМП. Объяснения этого различия нет, но теории предполагают более сильные профессиональные влияния, а также биогенетическую восприимчивость [46].

Необходимо отметить, что уровень осведомленности медицинских работников об РМП как о заболевании, связанном с табакокурением, значительно ниже по сравнению с таковым, касающимся других заболеваний, связанных с курением. В опросе 535 урологических пациентов 94% признали связь курения и рака легких, но только четверть этих пациентов понимали связь между курением и РМП [47].

Кроме того, курение влияет на прогноз РМП. Нынешние и бывшие курильщики с диагнозом МНИРМП демонстрируют более высокие показатели рецидива и прогрессирования, чем никогда не курившие, возможно, из-за общего кумулятивного воздействия табака [48–50], и в 4 и 3 раза соответственно чаще умирают от РМП, чем никогда не курившие [39]. У курильщиков существенно выше показатели осложнений, связанных с лечением, а также в 1,4 раза повышен риск специфической смертности от РМП [51].

Медицинские работники, в частности урологи, могут играть ключевую роль в проведении вторичной профилактики РМП посредством консультирования по вопросам отказа от курения. Исключительно высокие показатели прекращения курения (до 96%), наблюдаемые среди пациентов с диагнозами рака легких или ротоглотки [52–59], говорят об успехе работы в этом направлении. Одно популяционное исследование показало, что курильщики с диагностированным РМП примерно в 5 раз чаще бросают курить, чем люди из общей популяции. В качестве наиболее распространенных причин прекращения курения бросившие пагубную привычку пациенты называли диагноз РМП и рекомендации своего уролога [48, 60, 61]. Отечественные урологи недостаточно занимаются консультированием по вопросам отказа от курения, причем большинство практикующих врачей никогда не обращают внимания пациентов на эту проблему, а почти 40% убеждены, что это не повлияет на течение заболевания или не изменит результаты лечения [62]. В исследовании М.А. Bjurlin было продемонстрировано, что лишь 5% активных курильщиков, у которых диагностировали РМП, получили от врача рекомендации по отказу от курения во время первого визита, несмотря на то, что всего лишь 5 мин потраченного доктором времени на объяснение важности и значимости этого шага могут увеличить вероятность отказа от сигарет в 4 раза [63]. Повышенное внимание к этому компоненту консультирования пациентов может принести пользу с точки зрения не только исходов лечения РМП, но и общего состояния здоровья.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ, ЗДОРОВЬЯ И ОБРАЗА ЖИЗНИ

Для изучения этиологических факторов РМП в 2014 г. при финансовой поддержке Национального института рака (National Cancer Institute) США было начато проспективное когортное исследование пациентов с впервые выявленным МНИРМП (The Bladder Cancer Epidemiology, Wellness, and Lifestyle Study, Be-Well Study). Основная цель исследования состояла в изучении роли питания, образа жизни и генетических факторов в лечении РМП и его исходах. В исследовании участвовали пациенты организации Kaiser Permanente, одно

из подразделений которой находится в Калифорнии. Набор пациентов был начат в 2015 г. На 2018 г. прошел интервью для включения в исследование 1281 пациент. Проспективные данные собираются после постановки диагноза при проведении анкетирования по вопросам образа жизни и питания; в ходе исследования также оценивают частоту рецидивов, прогрессирование заболевания и выживаемость. У пациентов также отбирают образцы крови, мочи и слюны для проведения генотипирования и обнаружения биомаркеров. Ожидается, что исследование Be-Well станет одним из крупнейших и наиболее полных проспективных исследований пациентов с РМП, а его результаты помогут ответить на вопросы, связанные с прогнозом, качеством жизни и наблюдением за пациентами с РМП ранней стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциально модифицируемые факторы риска, включающие диету, низкую физическую активность и курение, связаны с канцерогенезом РМП [64]. Результаты продолжающегося изучения данных выживших больных РМП могут послужить основой для будущих исследований в этой области. Пилотное исследование показало, что телефонное или Skype-консультирование по вопросам питания способно увеличить общее потребление овощей пациентами с РМП, что указывает на целесообразность применения программ питания в катамнезе среди пациентов с РМП [65]. Наконец, хотя первичная профилактическая борьба с курением и пропаганда здорового образа жизни осуществляются на государственном уровне, имеющиеся данные свидетельствуют о потенциально высоких возможностях вторичной профилактики путем выдачи урологом рекомендаций пациентам по отказу от курения как компоненту лечения РМП, имеющему прямое влияние на результаты лечения. В заключение следует отметить, что популяционные обсервационные исследования РМП расширяются, что должно способствовать получению дополнительных знаний о том, как пациенты с РМП должны изменить свой образ жизни для обеспечения наилучших возможных результатов лечения.

Литература/References

1. EAU Guidelines on Primary Urethral Carcinoma. (Electronic resource). URL: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Primary-Urethral-Carcinoma-Guidelines-2018V2.pdf> (access date 24.03.2020).
2. Babjuk M., Böhle A., Burger M. et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. Eur Urol. 2017;71(3):447–461. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.05.041.
3. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. (Electronic resource). URL: <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (access date 24.03.2020).
4. Chavan S., Bray F., Lortet-Tieulent J. International variations in bladder cancer incidence and mortality. Eur Urol. 2014;66(1):59–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.10.001.
5. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA. 2011;306(7):737–745. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.
6. Colt J.S., Friesen M.C., Stewart P.A. et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. Occup Environ Med. 2014;71(10):667–674. DOI: 10.1136/oemed-2013-102056.
7. Braver D.J., Modan M., Chetrit A. et al. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. J Natl Cancer Inst. 1987;78(3):437–440.

8. Buendia Jimenez I., Richardot P., Picard P. et al. Effect of Increased Water Intake on Urinary DNA Adduct Levels and Mutagenicity in Smokers: A Randomized Study. *Disease markers*. 2015;2015:478150. DOI: 10.1155/2015/478150.
9. Michaud D.S., Spiegelman D., Clinton S.K. et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18):1390–1397. DOI: 10.1056/nejm199905063401803.
10. Wang J., Wu X., Kamat A. et al. Fluid intake, genetic variants of UDP-glucuronosyltransferases, and bladder cancer risk. *Br J Cancer*. 2013;108(11):2372–2380. DOI: 10.1038/bjc.2013.190.
11. Bai Y., Yuan H., Li J. et al. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World journal of surgical oncology*. 2014;12:223. DOI: 10.1186/1477-7819-12-223.
12. Zhang Y.F., Xu Q., Lu J. et al. Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(4):353–362. DOI: 10.1097/cej.0000000000000094.
13. Wierzejska R. Coffee consumption vs. cancer risk — a review of scientific data. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. 2015;66(4):293–298.
14. Mao Q.Q., Dai Y., Lin Y.W. et al. Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutrition and cancer*. 2011;63(8):1263–1271. DOI: 10.1080/01635581.2011.614716.
15. Silverman D.T., Alguacil J., Rothman N. et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer*. 2008;123(7):1644–1648. DOI: 10.1002/ijc.23572.
16. Zhang W., Xiang Y.B., Fang R.R. et al. Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2010;31(10):1120–1124.
17. Surh Y.J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):768–780. DOI: 10.1038/nrc1189.
18. Tang L., Zhang Y. Isothiocyanates in the chemoprevention of bladder cancer. *Current drug metabolism*. 2004;5(2):193–201.
19. Beliveau R., Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007;53(11):1905–1911.
20. Dorai T., Aggarwal B.B. Role of chemopreventive agents in cancer therapy. *Cancer Lett*. 2004;215(2):129–140. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.07.013.
21. Liu H., Wang X.C., Hu G.H. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev*. 2015;24(6):508–516. DOI: 10.1097/cej.0000000000000119.
22. Xu C., Zeng X.T., Liu T.Z. et al. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*. 2015;94(17):e759. DOI: 10.1097/md.0000000000000759.
23. Liu B., Mao Q., Lin Y. et al. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World journal of urology*. 2013;31(1):127–133. DOI: 10.1007/s00345-012-0850-0.
24. Liang S., Lv G., Chen W. et al. Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *International journal of food sciences and nutrition*. 2014;65(7):893–898. DOI: 10.3109/09637486.2014.917151.
25. Tang L., Zirpoli G.R., Guru K. et al. Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(4):938–944.
26. Blanchard C.M., Courneya K.S., Stein K. Cancer survivors' adherence to lifestyle behavior recommendations and associations with health-related quality of life: results from the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2198–2204. DOI: 10.1200/jco.2007.14.6217.
27. Tang L., Zirpoli G.R., Guru K. et al. Intake of cruciferous vegetables modifies bladder cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(7):1806–1811. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-10-0008.
28. Alfthan O., Tarkkanen J., Grohn P. et al. Tigason (etretinate) in prevention of recurrence of superficial bladder tumors. A double-blind clinical trial. *European urology*. 1983;9(1):6–9.
29. Studer U.E., Jenzer S., Biedermann C. et al. Adjuvant treatment with a vitamin A analogue (etretinate) after transurethral resection of superficial bladder tumors. Final analysis of a prospective, randomized multicenter trial in Switzerland. *European urology*. 1995;28(4):284–290.
30. Byar D., Blackard C. Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology*. 1977;10(6):556–561.
31. Lamm D.L., Riggs D.R., Shriver J.S. et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *The Journal of urology*. 1994;151(1):21–26.
32. Josephson D.Y., Pasin E., Stein J.P. Superficial bladder cancer: part 1. Update on etiology, classification and natural history. Expert review of anticancer therapy. 2006;6(12):1723–1734.
33. Rogers C.J., Colbert L.H., Greiner J.W. et al. Physical activity and cancer prevention: pathways and targets for intervention. *Sports Med*. 2008;38(4):271–296. DOI: 3842.
34. Friedenreich C.M., Neilson H.K., Lynch B.M. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European Journal of Cancer*. 2010;46(14):2593–2604. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.07.028.
35. Koebnick C., Michaud D., Moore S.C. et al. Body Mass Index, Physical Activity, and Bladder Cancer in a Large Prospective Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2008;17(5):1214–1221. DOI: 10.1158/1055-9965.epi-08-0026.
36. Keimling M., Behrens G., Schmid D. et al. Pe. *British Journal of Cancer*. 2014;110(7):1862–1870. DOI: 10.1038/bjc.2014.77.
37. Moore S.C., Lee I.M., Weiderpass E. et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(6):816. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1548.
38. Noguchi J.L., Liss M.A., Parsons J.K. Obesity, Physical Activity and Bladder Cancer. *Curr Urol Rep*. 2015;16(10):74. DOI: 10.1007/s11934-015-0546-2.
39. Liss M.A., White M., Natarajan L., Parsons J.K. Exercise Decreases and Smoking Increases Bladder Cancer Mortality. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(3):391–395. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.11.006.
40. Silverman D.T., Devesa S.S., Moore L.E., Rothman N. Bladder Cancer. In: Schottenfeld D., Fraumeni J.F., editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd. Oxford University Press, Oxford; New York: 2006:1101–1127.
41. Zeegers M.P., Tan F.E., Dorant E., van Den Brandt P.A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89(3):630–639.
42. Van Osch F.H., Jochems S.H., van Schooten F.J. et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):857–870. DOI: 10.1093/ije/dyw044.
43. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *European urology*. 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
44. Freedman N.D., Silverman D.T., Hollenbeck A.R. et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737–745. DOI: 10.1001/jama.2011.1142.
45. Hoffmann D., Hoffmann I., El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. a tribute to Ernst L. Wynder. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(7):767–790.
46. Hemelt M., Yamamoto H., Cheng K.K., Zeegers M.P. The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: a meta-analysis and geographical analyses. *Int J Cancer*. 2009;124(2):412–419. DOI: 10.1002/ijc.23856.
47. Bjurlin M.A., Cohn M.R., Freeman V.L. et al. Ethnicity and smoking status are associated with awareness of smoking related genitourinary diseases. *The Journal of urology*. 2012;188(3):724–728. DOI: 10.1016/j.juro.2012.04.110.
48. Flesher N., Garland J., Moadel A. et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1999;86(11):2337–2345.
49. Li H.M., Azhati B., Rexiati M. et al. Impact of smoking status and cumulative smoking exposure on tumor recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(1):69–76. DOI: 10.1007/s11255-016-1441-6.
50. Lammers R.J., Witjes W.P., Hendricksen K. et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *European urology*. 2011;60(4):713–720. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.010.
51. Sosnowski R., Przewozniak K. The role of the urologist in smoking cessation: why is it important? *Urol Oncol*. 2015;33(1):30–39. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.07.011.
52. Evangelista L.S., Sarna L., Brecht M.L. et al. Health perceptions and risk behaviors of lung cancer survivors. *Heart Lung*. 2003;32(2):131–139. DOI: 10.1067/mhl.2003.12.
53. Duffy S.A., Terrell J.E., Valenstein M. et al. Effect of smoking, alcohol, and depression on the quality of life of head and neck cancer patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2002;24(3):140–147.
54. Allison P.J. Factors associated with smoking and alcohol consumption following treatment for head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2001;37(6):513–520.
55. Gritz E.R., Schacherer C., Koehly L. et al. Smoking withdrawal and relapse in head and neck cancer patients. *Head Neck*. 1999;21(5):420–427.
56. Vander Ark W., DiNardo L.J., Oliver D.S. Factors affecting smoking cessation in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 1997;107(7):888–892.
57. Dresler C.M., Bailey M., Roper C.R. et al. Smoking cessation and lung cancer resection. *Chest*. 1996;110(5):1199–1202.
58. Ostroff J.S., Jacobsen P.B., Moadel A.B. et al. Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. *Cancer*. 1995;75(2):569–576.
59. Gritz E.R., Nisenbaum R., Elashoff R.E., Holmes E.C. Smoking behavior following diagnosis in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Causes Control*. 1991;2(2):105–112.
60. Bassett J.C., Gore J.L., Chi A.C. et al. Impact of a bladder cancer diagnosis on smoking behavior. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(15):1871–1878. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.6518.
61. Chen C.H., Shun C.T., Huang K.H. et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007;100(2):281–286. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x. discussion 286.
62. Bjurlin M.A., Goble S.M., Hollowell C.M. Smoking cessation assistance for patients with bladder cancer: a national survey of American urologists. *The Journal of urology*. 2010;184(5):1901–1906. DOI: 10.1016/j.juro.2010.06.140.
63. Bjurlin M.A., Cohn M.R., Kim D.Y. et al. Brief smoking cessation intervention: a prospective trial in the urology setting. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1843–1849. DOI: 10.1016/j.juro.2012.11.075.

64. Al-Zalabani A.H., Stewart K.F., Wesselius A. et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):811–851. DOI: 10.1007/s10654-016-0138-6.

65. Parsons J.K., Pierce J.P., Natarajan L. et al. A randomized pilot trial of dietary modification for the chemoprevention of noninvasive bladder cancer: the dietary intervention in bladder cancer study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(9):971–978. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0050.

Сведения об авторах:

Солодкий Владимир Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Павлов Андрей Юрьевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Дзидзария Александр Гудисович — к.м.н., заведующий отделением онкоурологии, ORCID iD 0000-0001-5789-375X; Гафанов Рустем Айратович — к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии, ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России. Россия, 117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.

Контактная информация: Гафанов Рустем Айратович, e-mail: docgra@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.01.2020.

About the authors:

Vladimir A. Solodkiy — MD, PhD, Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Director, ORCID iD 0000-0002-1641-6452;

Andrey Yu. Pavlov — MD, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific & Medical Work, ORCID iD 0000-0002-2905-7735;

Aleksandr G. Dzidzariya — MD, PhD, Head of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0001-5789-375X;

Rustem A. Gafanov — MD, PhD, senior researcher of the Department of Oncourology, ORCID iD 0000-0002-7592-0392.

Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology. 86, Profsovnaya str., Moscow, 117837, Russian Federation.

Contact information: Rustem A. Gafanov, e-mail: docgra@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 13.01.2020.