

# Епідеміологія раку сечового міхура: сучасний стан проблеми

С. В. Головка

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Рак сечового міхура (РСМ) посідає дев'яте місце серед пухлин всіх локалізацій, що становить приблизно 3%. Найчастіше це новоутворення зустрічається в розвинутих країнах. У чоловіків пухлина розвивається у 4 рази частіше, ніж у жінок. Розвитку РСМ сприяють зовнішні фактори ризику та внутрішні тригери. Тому комплексний аналіз факторів ризику є запорукою своєчасного попередження вказаної онкологічної патології.

**Мета дослідження:** провести сучасний огляд епідеміології РСМ та зовнішніх факторів ризику, що сприяють виникненню цієї патології.

**Збір доказів.** Проведено систематичний огляд епідеміології РСМ з використанням PubMed та Embase включно до березня 2023 р. Були включені статті, що повідомляли про такі фактори ризику, як стать, куріння, використання Е-цигарок, опіуму, професійні канцерогени, дієтичні фактори, зовнішні канцерогени, раса, геномно-фенотипні взаємодії, соціально-економічний статус. Мікробіомні фактори, уролітіаз, гіперплазія простати, тазова променева терапія, метаболічний синдром були виключені з цього дослідження.

**Синтез доказів.** Було проаналізовано 516 статей, що вивчали епідеміологію РСМ. Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. розповсюдженість РСМ становила 573 000 нових випадків в усьому світі, а смертність дорівнювала 213 000 випадків. Куріння та професійні шкідливості (ароматичні аміни та поліциклічні ароматичні гідрокарбонати) є найбільш суттєвими факторами ризику. Крім того, додатковими факторами ризику вважають деякі дієтичні фактори, генні особливості, вплив дизельних вихлопів та інші.

**Висновки.** Тютюнопаління та специфічні професійні шкідливості є найбільш важливими факторами ризику. Для зменшення частоти РСМ корисною є профілактична стратегія, що включає повну відмову від куріння, забезпечення безпеки робочого місця, дієту, попередження шистосомозних інфекцій. Але необхідні додаткові високоякісні дослідження для підтвердження початкових результатів, що зробить можливим своєчасне попередження РСМ.

**Ключові слова:** рак сечового міхура, епідеміологія, частота, фактори ризику, тютюнопаління.

## Epidemiology of bladder cancer: current insight

S. V. Golovko

Bladder cancer (BC) is a 9<sup>th</sup> most common cancer in the world that make from 3% of global neoplasms. Bladder cancer is prevalent in the developed countries. Cancer of the bladder is four times more common in men than women. External risk factors and internal triggers contribute to the development of bladder cancer. Thus, comprehensive analysis of these risk factors is a earnest to timely prevention of indicated oncologic pathology.

**The objective:** to do a current systematic review of epidemiology of bladder cancer and modern important risk factors, which appropriate to the given pathology.

**Evidence acquisition.** We carried out a systemic review of epidemiology of bladder cancer embracing PubMed and Embase including March 2023. All studies reporting gender, smoking, E-cigarette use, opium consumption, occupational carcinogene expose, dietary factors, race, gene-environment interaction, socioeconomic status. Microbiome factors, urolithiasis, benign prostate hyperplasiapelvic radiotherapy were excluded.

**Evidence synthesis.** A total of 516 papers, that studied epidemiology of bladder cancer, were involved. According to GLOBOCAN, there were 573 000 new bladder cancer cases and 213 000 deaths worldwide in 2020. Smoking and occupational exposures (aromatic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons) are the most important risk factors. Moreover, the additional risk factors include some dietary agents, gene specificities, diesel exhaust emissions and etc..

**Conclusions.** Smoking tobacco and specific occupational exposures are the most important risk factors. Prevention strategies, including smoke cessation, responsible workplace safety, diet, schistosomias prevention are useful for reduction of the incidence BC. But high-quality studies are required to confirm initial results that will support timely prevention of BC.

**Keywords:** bladder cancer, epidemiology, incidence, risk factors, tobacco smoking.

### 1. Вступ

Рак сечового міхура (РСМ) посідає дев'яте місце серед усіх онкологічних захворювань [1]. Частота захворювання є більшою у чоловіків, у яких ця патологія посідає шосте місце серед усіх онколокалізацій. При цьому підвищена частота захворювання відзначається в більш розвинених країнах [2].

Найбільш частою формою РСМ є уротеліальний рак. Інші ураження включають сквамозні пухлини, саркому, лімфому та аденокарциному сечового міхура (СМ). Приблизно 65% уротеліальних пухлин представлено нем'язово-інвазивним РСМ (НМІРСМ) [3]. НМІРСМ має високу розповсюдженість внаслідок його індолентного перебігу та високої частоти реци-

дивування. Близько 1/4 всіх випадків РСМ (та більшість неуротеліальних форм) є м'язово-інвазивними та потребують системної хіміотерапії або імунотерапії, а також радикального хірургічного (променевого) лікування або паліативної терапії [4].

Уротелій СМ, як і всі сечовивідні шляхи, постійно піддається впливу зовнішніх, потенційно мутагенних агентів, що фільтруються нирками [5]. Недивно, що 90% раку СМ, особливо в розвинутих країнах, виникають в клітинах уротеліального епітелію (частіше у СМ та значно рідше в уротелії верхніх сечових шляхів). Сквामозний РСМ, що зустрічається приблизно в 10% випадків, найбільш превалює в Африці та переважно пов'язаний із протозойною інфекцією, а саме – шистосомозом [6].

Демографія РСМ постійно змінюється, що потребує розуміння взаємодії експозом людини та еволюції індустріалізації [7]. Наприклад, приблизно половина випадків РСМ пов'язана з курінням, хоча частота тютюнопаління в багатьох країнах значно зменшилась [8]. У статті ми проаналізували основні попередні дослідження [9] та додали останні сучасні дані щодо демографії та епідеміології РСМ.

## 2. Збір доказів

Нами був виконаний систематичний огляд літератури з аналізом бази даних у період з лютого 1990 р. по серпень 2023 р. з використанням баз PubMed та Embase. Неангломовні дослідження, а також роботи з аналізом менше 50 хворих та результати, що проведені на тваринах, були критерієм виключення. Систематичні огляди та мета-аналізи були включені до дослідження. Були включені усі статті, що повідомляли про шкідливі фактори, пов'язані з пацієнтами та зовнішнім впливом з моно- та мультіваріантним аналізом. Отримані результати відповідали вимогам Preferred Reporting Items for Systematic Reviews [10].

## 3. Синтез доказів та їх обговорення

Літературний пошук включав 516 статей, що відповідали повнотекстовому формату. Фактори ризику включали спадковість, тютюнопаління, професійні шкідливості та деякі інші. Недоліком нашого дослідження було те, що проаналізовані роботи мали переважно ретроспективний характер.

### 3.1. Епідеміологія, частота, поширеність та смертність у хворих на РСМ

Згідно з даними GLOBOCAN, у 2020 р. в усьому світі зареєстровано 573 тис. нових випадків РСМ та 213 тис. смертей у хворих із вказаною патологією [1]. Більш ніж 3/4 хворих на РСМ – чоловіки. Вік-стандартизована частота захворювання (ВСЧ; кількість хворих на 100 тис. населення на рік) для обох статей була найвищою в Європі (11), Північній Америці (11), Північній Африці (8,9) та Західній Азії (8,6). Найнижчі показники ВСЧ були зафіксовані в Західній (2,0) та Центральній Африці (1,6), Центральній Америці (2,2) та Південно-Східній Азії (1,9) [4].

Низька захворюваність на РСМ відмічена переважно в регіонах з низьким рівнем хімічного забруднення

зовнішнього середовища та обмеженим вживанням тютюну [1]. Також відзначається, що частота РСМ позитивно корелює з індексом людського розвитку (ІЛР) та показниками внутрішнього валового продукту на душу населення (ВВПДН) [11]. Чоловіче : жіноче співвідношення (ВСЧ; на 100 тис. населення) варіювало залежно від регіону та коливалось від 6:1 до 2:1. У Західній Азії ВСЧ дорівнювала 15 для чоловіків проти 2,6 для жінок (співвідношення 6:1). У Східній Африці ВСЧ для чоловіків становила 4,2 проти 2,4 для жінок (співвідношення 2:1) [4]. Водночас у Греції зафіксована найбільша захворюваність на РСМ серед чоловіків, у Лівані відзначена найбільша захворюваність на РСМ серед жінок [2].

Також відзначено, що найвища частота РСМ як серед жінок, так і серед чоловіків зустрічається в регіонах Південної Європи та дорівнює 26,5 на 100 тис. чоловіків та 5,5 на 100 тис. жінок щорічно [1]. Регіони з найнижчою частотою РСМ включають Центральну Африку, Центральну Америку і Західну Африку та переважно складаються з націй, що мають низький індекс людського розвитку (ІЛР) з незначним впливом на населення індустріальних хімічних речовин та обмеженим вживанням тютюну [1].

У чоловіків РСМ посідає 6 місце серед новоутворень усіх локалізацій (5% за умови виключення немеланомного раку шкіри). Відповідно у жінок РСМ посідає 17 місце (1,5%) [12]. Наведена статеві невідповідність може бути пов'язана з меншим рівнем вживання тютюну жінками. Крім того, підвищення тютюнопаління жіночим населенням в розвинутих країнах може пояснити збільшення частоти РСМ у вказаній категорії. Більш того, було підтверджено, що вплив куріння на виникнення РСМ є подібним як для жінок, так і для чоловіків [9].

РСМ посідає 13 місце за рівнем канцер-специфічної смертності (КСС), що в 2018 р. становило 2,1% від усіх локалізацій. Найбільша КСС спостерігається в Єгипті – 6,6 на 100 тис. населення [1]. Взагалі у світі відмічається зниження частоти КСС, пов'язаної з РСМ, незважаючи на підвищення частоти вказаного захворювання. Хоча рівень КСС підвищився в окремих країнах, зокрема в Ісландії, Еквадорі та на Філіппінах [11].

### 3.2. Етіологія

Уротеліальний РСМ найбільш часто зустрічається в розвинутих країнах. Наведений підтип РСМ найчастіше пов'язаний із впливом хімічних агентів, таких, як професійні шкідливі речовини та тютюн [13]. Останні безпосередньо взаємодіють з уротелієм СМ. Вказані канцерогени мігрують крізь уротелій та інвазують субмукозний, м'язовий та серозний шари СМ. Канцерогени також розповсюджуються в напрямку сусідніх тазових структур, включаючи простату, уретру, матку та піхву. Лімфатичне метастазування вражає обтураторні, пресакральні, клубові та парааортальні лімфовузли. Гематогенне розповсюдження призводить до ураження печінки, легень, кісток і наднирників та пов'язане з поганим прогнозом [5, 14, 15]. З іншого боку, підтип сквामозних клітин, що частіше діагностують у хворих

на РСМ в Африці, більш піддається дії шистосомозної протозойної інфекції. Остання викликає постійне подразнення СМ, запалення та подальший розвиток РСМ [5].

### 3.3. Фактори ризику розвитку РСМ

Більшість випадків РСМ пов'язані із зовнішніми факторами. Незважаючи на те, що проведені дослідження не отримали достатньо даних щодо підтвердження базових генетичних факторів, які спроможні викликати спорадичний РСМ, були виявлені деякі гомоні асоціації з підвищеною чутливістю до РСМ [16]. Так, 4,3% хворих на РСМ мають родичів першої лінії із вказаним онкологічним захворюванням [17]. Крім того, близько 50% хворих на уротеліальний РСМ мають сімейний онкологічний анамнез [18]. Гени, що модулюють розвиток РСМ, включають МУС (протоонкоген), клітинні сигнальні молекули та загальні онкогени [19]. N-ацетилтрансфераза-2 (NAT-2) – це повільний ацетилятор, що викликає детоксикацію ароматичних амінів [20] та бере участь у детоксикації інших зовнішніх канцерогенів [21].

Міжнародне агентство з дослідження раку (IARC) повідомило з достатньою доказовою базою про наступні фактори ризику розвитку РСМ: тютюнопаління, різноманітні професійні впливи (виробництво алюмінію, виробництво гуми, фарбування, гасіння пожеж, професійний вплив різних барвників (наприклад, фуксин, аурамін) або їх компонентів (наприклад, 4-амінобіфеніл), вплив факторів оточуючого середовища (рентгенівське випромінювання, гамма-радіація, сполуки арсену), деякі медикаменти (циклофосфамід та хлорнафазін), вживання опіуму, шистосомозні інфекції [22].

#### 3.3.1. Стать

Відомо, що РСМ у всьому світі приблизно в 4 рази діагностується частіше у чоловіків, ніж у жінок. Канцер-специфічна смертність також у 4 рази більше у чоловіків, що страждають на РСМ [23]. Незважаючи на те, що частково вказані дані можуть бути пов'язаними з різною частотою куріння чоловіками та жінками, відносний ризик розвитку РСМ вищий у курців-чоловіків порівняно з курцями-жінками (3.0 проти 2.4) [24]. У деяких країнах, де тютюнопаління має більшу поширеність серед жінок, відзначається відповідно більша частота РСМ у жіночого населення [23]. Як у чоловіків, так і у жінок початок виникнення РСМ реєструється на 6 років раніше у групі курців, що продовжують курити, порівняно з групою, що не є курцями [25].

#### 3.3.2. Тютюнопаління

Вживання тютюну є причиною приблизно 30–40% від усіх випадків уротеліальної карциноми; 2/3 розвитку РСМ пов'язане з курінням [26]. Дослідження великої когорти хворих (422 010 учасників) із 30-річним періодом спостереження продемонструвало підвищення ризику захворіти на РСМ у 2–3 рази у групі курців (відношення шансів [ВШ]: 2,32, 95% довірчий інтервал [ДІ]: 1,98–2,73 у чоловіків та ВШ: 2,75, 95% ДІ: 2,07–3,64 у жінок) [27].

В об'єднаному аналізі 7 Австралійських когорт (включено 364 423 хворих) вірогідність ризику РСМ для кожного курця становила 44% (95% ДІ: 35–52%) взагалі, 53% у чоловіків (95% ДІ: 43–62%) та 19% (95% ДІ: 1,1–33%) у жінок [28]. Тютюнопаління має доведені фактори вживання канцерогенів, що включають бета-нафтіламіни та поліциклічні ароматичні гідрокarbonати. Метаболізм вказаних сполук у СМ та в оточуючих тканинах призводить до ДНК-аддукції та персистуючих генетичних мутацій. Ці мутації спроможні активувати онкогени або інгібувати пухлинні гени-супресори, що спричиняє розвиток онкогенезу [29].

Під час метааналізу (МА) 52 досліджень було виявлено, що ризик виникнення РСМ був прямо пропорційно залежним від інтенсивності куріння. Наприклад, при курінні до 10 цигарок на день відношення ризиків (ВР) дорівнювало 2,52; 95% ДІ: 2,41–2,64, у той час як при курінні до 20 цигарок на день ВР становило 3,27; 95% ДІ: 3,16–3,38. Далі зберігалось плато. Хоча ризик розвитку РСМ підвищувався без розвитку плато при збільшенні тривалості куріння [30].

Ризик розвитку РСМ зменшувався залежно від часу з моменту припинення тютюнопаління. У проспективному дослідженні когорти 143 279 жінок постменопаузного періоду ризик розвитку РСМ у групі екс-курців був на 25% нижче протягом перших 10 років після припинення куріння (ВШ: 0,75; 95% ДІ: 0,56–0,99) та продовжував зменшуватись зі збільшенням часу. Однак ризик розвитку РСМ залишався вище у колишніх курців порівняно з чоловіками (жінками), які взагалі не курили, навіть після 30 років відмови від паління (ВШ: 1,92; 95 ДІ: 1,43–2,58) [31]. Burger M., Catto J.W. та співавтори також підтвердили, що латентний період для розвитку РСМ після відмови від куріння може перевищувати 30 років, тому колишні курці входять до постійної групи ризику [32].

#### 3.3.3. Використання Е-цигарок

Пара Е-цигарок містить велику кількість канцерогенних компонентів (наприклад, формальдегід та акролеїн). Дослідження 23 хворих виявило дві канцерогенні сполуки (о-толуїдин та 2-нафтіламін) у високих концентраціях у сечі у курців Е-цигарок [33]. Інший системний огляд 22 робіт виявив численні канцерогенні компоненти, що пов'язані з розвитком РСМ, у сечі курців Е-цигарок [34]. Хоча деякі автори вважають, що наразі відсутні рандомізовані контрольовані дослідження, що доводять потенційно шкідливий ефект Е-цигарок на розвиток онкологічних захворювань [35].

#### 3.3.4. Вживання опіуму

Вживання опіуму раніше пов'язувалось зі збільшенням ризику РСМ, що базувалось на результатах деяких дослідженнях «випадок–контроль». Проспективне когортне дослідження за участю більш ніж 50 тис. хворих з медіаною спостереження 10 років показало збільшення ризику РСМ для кожного споживача опіуму (як курців, так і пацієнтів пероральної підгрупи) порівняно з чоловіками (жінками), що ніколи не використовували опіум (ВШ: 2,86; 95% ДІ: 1,47–

5,55) [36]. Також було доведено, що щорічне вживання близько 18 000 г опіуму пов'язане з підвищенням ризиком виникнення РСМ (ВШ:6; 95% ДІ: 2,3–15,5) [37].

### 3.3.5. Вплив професійних канцерогенів

Взаємодія з професійними канцерогенами є другою найбільш частою причиною виникнення РСМ в індустріальних країнах [40]. Виявлено, що до 5,7% нових випадків РСМ пов'язано із впливом професійних канцерогенів [38]. Скандинавське когортне дослідження 14,9 млн хворих (зокрема 111 458 випадків РСМ) повідомило, що найвищий скоригований по курінню стандартизований коефіцієнт захворюваності (СКЗ) виявлений у сажотрусів (СКЗ :1,29; 95% ДІ: 1,05–1,56), кельнерів (СКЗ: 1,22; 95% ДІ: 1,07–1,38), перукарів (СКЗ:1,14; 95% ДІ: 1,02–1,26), поварів та стюардів (СКЗ:1,12; 95% ДІ: 1,01–1,25), друкарів (СКЗ:1,11; 95% ДІ: 1,04–1,18) та моряків (СКЗ :1,09; 95% ДІ: 1,03–1,14) [39].

Пожежники постійно перебувають під впливом численних компонентів диму, таких, як ацетальдегід, формальдегід, діоксид сірки, бензол, толуол та етилбензол. МА 14 досліджень продемонстрував збільшення ризику РСМ у пожежників (СКЗ 1,12; 95% ДІ: 1,04–1,21) [41, 42].

### 3.3.6. Дієтичні фактори

Попередні дослідження, що вивчали вплив дієти/рідини на ризик РСМ на сьогодні мають суперечливі результати. The World Cancer Research Fund Continious Update Project повідомляє, що наразі представлена недостатня кількість доказів стосовно зменшення ризику РСМ шляхом застосування додаткової кількості фруктів, овочів або споживання чаю [43]. Також мають місце суперечливі дані щодо зв'язку між вживанням м'яса та ризиком РСМ. Хоча один з останніх МА виявив, що підвищений рівень споживання саме червоного м'яса та обробленого м'яса збільшує ризик РСМ на 17% та 10% відповідно [44, 45].

**3.3.6.1. Регіональні дієти.** МА, проведений Dianatinasab M. та співавторами, продемонстрував протективний ефект середземноморської дієти на ризик РСМ [46]. Інший МА 13 робіт (що включали 646 222 учасники) також показав зменшення ризику РСМ у хворих з прихильністю до загальної середземноморської дієти (ВШ: 0,85; 95% ДІ: 0,77–0,93). Підгруповий аналіз показав зменшення ризику РСМ переважно у чоловіків (та не довів у жінок) [47]. Навпаки, західна дієта була пов'язана з підвищенням ризиком РСМ взагалі (ВШ: 1,54; 95% ДІ: 1,37–1,72) [48].

**3.3.6.2. Хліб та клітковина.** Більш часте вживання зернових продуктів та загальна дієта на основі кліткови́ни зменшують ризик РСМ. Вказана дієта зменшує інсулінорезистентність, гіперінсулінемію та запалення, тобто фактори ризику РСМ. МА 13 когортних досліджень (що включало 574 726 хворих) повідомив про зменшення ризику РСМ при вживанні підвищеної кількості зернових (ВШ для підвищеного значення проти зменшеного: ВШ 0,86; 95% ДІ: 0,76–0,98) [49, 50].

**3.3.6.3. Алкоголь.** Взаємозв'язок між РСМ та вживанням алкоголю є суперечливим. Так, деякі дослі-

дження показали, що алкоголь може помірно впливати на ризик розвитку РСМ, хоча вказаний підвищений ефект не є статистично достовірним [51]. Незважаючи на те, що не було доведено асоціації між підвищенням вживанням алкоголю та ризиком РСМ взагалі, в Австралійському дослідженні з когортою 226 162 хворих [52], підгруповий МА японської популяції продемонстрував підвищений ризик РСМ при вживанні великої кількості алкоголю (середня кількість алкоголю визначається при еквіваленті етанолу  $\leq 30$  г/добу; велика кількість визначається при вживанні етанолу  $\geq 30$  г/добу; ВШ 1,31; 95% ДІ: 1,08–1,58) [53]. Хоча було доведено, що підвищене вживання спиртних напоїв було більше пов'язане з підвищенням ризиком раку інших локалізацій (гепатоцелюлярна карцинома або колоректальний рак) [54].

**3.3.6.4. Кофеїн.** Аналіз впливу вживання кави на ризик розвитку РСМ показав суперечливі результати [55]. Дослідники, що вивчали кава-індуковані механізми РСМ, повідомили, що такі компоненти кави, як кофеїн, поліциклічні ароматичні гідрокарбонати (ПАГ) та нітрозаміни сприяють підвищенню ризику РСМ [56]. Сукупний аналіз 12 когорт (що включав 501 604 особи) продемонстрував підвищений ризик РСМ при вживанні кави  $>500$  мл/добу (ВШ: 1,56; 95% ДІ: 1,38–1,77) та навіть 180–500 мл/добу (ВШ: 1,39; 95% ДІ: 1,23–1,58 порівняно з групою, що взагалі не вживає каву). Однак при подальшій стратифікації за статтю та курінням було доведено, що на отримані результати можуть впливати резидуальні наслідки саме тютюнопаління у курців-чоловіків [57]. Більш того, експериментальні дослідження показали, що метаболізм кофеїну збільшується на 60–70% у курців, що далі ще більше спричинює ризик розвитку РСМ [58].

**3.3.6.5. Чай.** Результати сучасних антипухлинних експериментів із застосуванням чаю у тварин є обнадійливими. Головним активним інгредієнтом чаю є поліфенол (епігаллокатехін-3-галлат). Поліфеноли чаю мають виражену протитуморозну активність [59]; основні механізми включають антиоксидантний ефект, імуномодуляторний ефект, інгібіцію експресії онкогенів, індукцію апоптозу та попередження пошкодження ДНК імуномодуляторний ефект, інгібіцію експресії онкогенів, індукцію апоптозу та попередження пошкодження ДНК [60]. Підвищена кількість вживання чаю була пов'язана зі зменшенням ризику РСМ взагалі, що підтверджено в сукупному аналізі 12 когортних досліджень (ВШ: 0,84; 95% ДІ: 0,75–0,95 відносно високого вживання). Однак не було отримано жодних доказів впливу чаю у жінок та чоловіків, які ніколи не курили [61], що наводить на думку щодо можливого модуляційного ефекту саме тютюнових канцерогенів.

**3.3.6.6. Вживання дієтичної рідини.** Попередні дані стосовно дієтичного вживання рідини та її впливу на ризик РСМ є суперечливими. Відомо, що підвищене вживання рідини може зменшувати шкідливий вплив канцерогенів внаслідок зменшення щільності сечі. Вірогідно, що високий рівень споживання рідини сприяє зменшенню тривалості контакту між канцерогенами та уротелієм сечового міхура внаслідок почащеного сечовипускання [62]. МА 4 когортних та 17



досліджень «випадок-контроль» показав, що підвищене вживання рідини може зменшувати частоту РСМ у курців та мати протективний ефект відносно РСМ у азійського населення [63]. Однак в деяких випадках підвищене надходження рідини може збільшувати потенційний вплив окремих канцерогенів (наприклад, миш'яку). МА 20 робіт засвідчив, що незважаючи на те, що рівень вживання рідини взагалі не пов'язаний з ризиком РСМ, підгруповий аналіз виявив підвищений ризик РСМ у чоловіків при підвищеному вживанні рідини (ВШ: 1,37; 95% ДІ: 1,04–1,81 для підвищеного вживання проти зменшеного). Підвищений ризик РСМ також спостерігався при сумарному вживанні звичайної водопровідної води >3000 мл/добу (ВШ: 1,33; 95% ДІ: 1,02–1,73 для підвищеної категорії проти зменшеної) [64]. Дані були статистично достовірними саме для водопровідної води.

**3.3.6.7. Коров'яче молоко та молочні продукти.** МА 26 досліджень показав зменшення ризику РСМ при середньому вживанні загальних молочних продуктів (~345 г/д), середньому та високому вживанні молока (~227 мл/д; ~336 мл/д) та ферментованих молочних продуктів (~67 г/д; ~160 г/д) [66]. Шведське когортне дослідження повідомило про зменшення ризику РСМ на 38% при підвищеному вживанні кисломолочних продуктів. Однак сумарні попередні повідомлення літератури мали суперечливі дані. Взагалі кисломолочні продукти не були пов'язані з ризиком РСМ при сукупному аналізі 13 досліджень, хоча зменшення ризику РСМ було доведено при вживанні йогурту (ВШ: 0,85; 95% ДІ: 0,75–0,96 відносно помірного вживання). Вказаний аналіз не був скоригованим щодо професійних шкідливостей [65–67].

**3.3.6.8. М'ясо та риба.** Fei L. та співавтори підтвердили збільшення на 22% ризику РСМ при надмірному вживанні обробленого м'яса, але не отримали статистично значущих результатів відносно надмірного вживання червоного м'яса [68]. МА 11 досліджень (що включав 518 545 хворих) продемонстрував підвищений ризик РСМ у групі з надмірним вживанням тваринного м'яса (ВШ для підвищеного проти нижчого тертіля: 1,21; 95% ДІ: 1,05–1,38). У підгруповому аналізі було відзначено, що вживання риби було пов'язане зі зменшенням ризику РСМ у чоловіків (ВШ: 0,79; 95% ДІ: 0,65–0,97) та не пов'язане у жінок [45]. Слід взяти до уваги, що нітрозаміни, які містяться в обробленому м'ясі, безпосередньо впливають на розвиток РСМ у гризунів [69]. Водночас вживання пташиного м'яса та свинини, як показали Lipri G. та співавтори, не впливає на підвищення ризику РСМ [70].

**3.3.6.9. Фрукти та овочі.** Сукупний аналіз 13 когортних робіт (що включав 535 713 хворих) продемонстрував незначне зниження ризику РСМ виключно у жінок (ВШ: 0,92; 95% ДІ: 0,85–0,99) за умови надмірного вживання фруктів (100 г/добу) за відсутності вказаної асоціації у чоловіків [71]. Потенційне пояснення щодо статевих відмінностей включає гормональні фактори та особливості сечовипускання. Антипухлинний ефект гранату був підтверджений Sun R. та співавторами [72]. Механізм антиканцерогенної дії гранату полягає в його виражених антизапальних та

антиоксидантних характеристиках завдяки наявності танінів, що гідролізуються (муніалін, педункуладін, янідін-3-глюкозид) [73]. Сукупний аналіз 13 когортних досліджень засвідчив, що надмірне вживання загальної кількості овочів було пов'язане зі зменшенням ризику РСМ у жінок та не пов'язане у чоловіків (вищий проти нижчого тертіля ВШ: 0,79; 95% ДІ: 0,64–0,98) [74]. Але важливим недоліком наведених досліджень є обмеження даних щодо супутніх факторів.

**3.3.6.10. Протизапальна дієта.** Хронічне запалення впливає на ризик РСМ. Тому деякі протизапальні дієти можуть модулювати розвиток РСМ. З іншого боку, як зазначалось вище, середньоземноморська дієта (СД) сприяє зменшенню ризику РСМ. СД містить достатню кількість харчових волокон (особливо у складі фруктів та овочів), бобових та зернових, рибу, помірну кількість вина та молока, а також мінімальну кількість м'яса [75]. Хоча результати трьох Північноамериканських проспективних когортних досліджень (за участю 218 074 хворих) не продемонстрували зв'язок між дієтами з високим запальним потенціалом та ризиком РСМ [76]. Крім того, Westhoff E. та співавтори підтвердили, що західна дієта (ЗД) була пов'язана з більш високим ризиком рецидиву РСМ [77].

### 3.3.7. Зовнішні канцерогени

Миш'як у питній воді, який IARC (Міжнародне агентство з дослідження раку) класифікує як першу групу канцерогенів, визнаний важливим фактором ризику РСМ. Це подібно тому, як забруднення повітря класифікується IARC як група 1 серед факторів ризику раку легень.

**3.3.7.1. Миш'як.** Миш'як є природним токсичним металом, що міститься в земній корі та спроможний легко потрапляти в питну воду [22]. Chen CJ був першим, хто описав дозову залежність між рівнем миш'яку в воді та рівнем канцер-специфічної смертності у хворих на РСМ [78].

Незважаючи на те, що має місце достатня кількість доказів щодо впливу високого рівня миш'яку на ризик РСМ, наразі ще не визначені його критичні дози, які потрібні для розвитку канцерогенного процесу. МА, що аналізував 8 досліджень з оцінюванням низьких рівнів надходження миш'яку (концентрація >150 мг/л була виключена), не отримав статистично значущого зростання ризику РСМ при підвищенні рівня миш'яку від 10 мг/л (ВШ: 1,02; 95% ДІ: 0,97–1,07) [79]. Це означає, що миш'як є канцерогеном виключно у високих дозах.

**3.3.7.2. Забруднення повітря.** Встановлено, що викид дизельних вихлопних газів та вплив зовнішнього забрудненого повітря є факторами ризику деяких онкологічних захворювань (за даними IARC, що базуються на доказах, подібних до ризику раку легень; група 1) [80]. У когортному дослідженні 11 679 чоловіків віком ≥65 років у Західній Австралії була підтверджена позитивна кореляція між рівнем забруднення зовнішнього повітря та ризиком РСМ [81]. Але наразі недостатньо доказів, що підтверджують вплив вказаних чинників на виникнення РСМ. Сукупний аналіз двох досліджень «випадок-контроль» (5 121 хворий)

продемонстрував підвищений ризик РСМ (ВШ: 1, 61; 95% ДІ: 1,08–2,40) у пацієнтів з високим рівнем кумуляції вихлопних дизельних газів [82]. Подібні результати отримані в одному з останніх МА [83]. Проте слід відзначити, що не було зафіксовано статистично значущої залежності між ризиком РСМ та впливом дизельних вихлопних газів у сукупному аналізі Європейської когорти [84] та дослідженні, проведеному у США [85].

**3.3.7.3. Нітрати.** Попередні роботи щодо впливу нітратів на ризик РСМ не дійшли висновку. МА п'яти досліджень не показав статистично значущої залежності між вмістом нітратів у питній воді та ризиком розвитку РСМ [86]. Вірогідно, має значення те, що населення, яке брало участь у наведеному аналізі, проживало в країнах з відносно низькою концентрацією нітратів. Хоча в одному з останніх досліджень було показано, що нітрати питної води та харчові нітрати є факторами ризику РСМ [87].

**3.3.7.4. Рутинне використання фарби для волосся.** Незважаючи на те, що існують деякі докази підвищеного ризику РСМ при професійному впливі фарби для волосся [88], попередні дані постійного використання фарби для волосся професійними робітниками та взаємозв'язок вказаних процедур із ризиком розвитку РСМ залишаються суперечливими. Проспективне когортне дослідження (що включало 117 200 жінок) не повідомило відносно статистично достовірної залежності між постійним використанням фарбників для волосся та РСМ [89]. Крім того, в аналізі, що стратифікував групи залежно від кольору фарби для волосся (враховувалось, що фарби різного кольору містять різні кількості шкідливих хімічних сполук), було показано, що темна фарба має в своєму складі більшу концентрацію ароматичних амінів порівняно із світлими відтінками [90].

**3.3.8. Раса та порівняльний геномний ландшафт.** Британське когортне дослідження (що включало 52 779 хворих) також повідомило про меншу ВСЧ для РСМ серед азійської та негроїдної етнічної категорії порівняно з білою расою [91]. Вказані дані доцільно інтерпретувати з урахуванням відмінностей в частоті куріння різних рас та особливостей впливу регіональних зовнішніх факторів. Fang W. та співавтори довели, що існують етнічні відмінності перебігу РСМ. Так, канцер-специфічна виживаність (КСВ) у темношкірих хворих та пацієнтів з Аляски (США)/американських індіанців (група AIAN) є гіршими, ніж в азійській та тихоокеанській групі (група API). В порівнянні з API-групою, AIAN-група (ВШ=1,31, 95% ДІ: 1,09–1,57;  $p<0,001$ ), темношкіра група (ВШ=1,56, 95% ДІ: 1,46–1,67;  $p<0,001$ ) та світлошкіра група (ВШ=1,18, 95% ДІ: 1,12–1,25;  $p<0,001$ ) показали нижчі показники КСВ [92]. Аналіз молекулярних ефектів виникнення РСМ продемонстрував збільшення HRAS-мутацій у хворих із Східної Азії порівняно з європейським контингентом [93]. Дослідження Madeb R. та співавторів показало, що частота виникнення РСМ у білої раси є більшою порівняно з темношкірою етнічною групою [94].

### 3.3.9. Соціально-економічне положення

У хворих на РСМ була показана залежність між соціально-економічним статусом, що виражалось у зменшенні п'ятирічної КСВ, загальної виживаності та збільшенням ризику канцер-специфічної смертності [95, 96]. Аналіз даних GLOBOCAN продемонстрував позитивну кореляцію між валовим внутрішнім продуктом на душу населення та РСМ у чоловіків ( $r=0,48$ ) та жінок ( $r=0,44$ ). Однак наведена залежність не була статистично значущою в мультиваріантному лінійному регресивному аналізі, скоригованому для курців тютюну [97]. Можливими медіаторами впливу соціально-економічного статусу на перебіг РСМ та результати радикальної цистектомії вважаються тип лікарні, де проходить лікування хворий на РСМ, коморбідний стан хворого, а також відтермінування лікування [96].

Інше когортне дослідження повідомило про більш високу частоту РСМ у менш забезпечених соціально-економічних групах у Канаді (що базувалось на рівні доходу та освіти) протягом 18-річного періоду [98]. Важливим недоліком вказаного дослідження була відсутність даних щодо впливу куріння.

### 3.3.10. Взаємодія генотипу та оточуючого середовища

У МА 54 досліджень «випадок–контроль» (що включало 31 929 хворих) повільне ацетилювання генотипу NAT-2 було пов'язано з підвищеним ризиком РСМ порівняно з генотипами із швидким та помірним ацетилюванням (ВШ: 1,46; 95% ДІ: 1,30–1,63) [99]. N-ацетилтрансфераза-2-ген (NAT-2) бере участь у фазі II детоксикації ароматичних моноамінів [100]. Відомо, що NAT-2 та глутатіон-S-трансферази є ферментами, що пов'язані з детоксикацією канцерогенів, які викликають РСМ, а саме – ариламінів та поліциклічних ароматичних гідрокарбонатів (ПАГ). Попередні роботи, що досліджували роль поліморфізму генів NAT-2 і глутатіон-S-трансферази (GSTM1 та GSTT1) та ризику РСМ, наводять суперечливі дані [21].

Аналіз генетичних асоціацій метаболітів плазми виявив залежність між кофеїновим метаболітом 5-ацетіламіно-6-форміламіно-3-метілурацілом (АФМУ), потенційним канцерогеном РСМ (що є продуктом активності NAT-2) та однонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) rs1 495 741 у зоні гена N-ацетилтрансферази-2 (NAT-2). Це вказує на нерівновагу по зчепленню генів з ОНП, rs 3 524 6381, що, як було повідомлено, пов'язане з АФМУ сечі [101].

Yu C., Hegan C. та співавтори в проведеному МА 63 досліджень показали, що GSTM 1(0), GSTT1(0) та GSTM 1/GSTT1(00)-генотипи були пов'язані з підвищеним ризиком РСМ (ВШ: 1,36; 95% ДІ: 1,25–1,47;  $p<0,01$ ; ВШ: 1,13; 95% ДІ: 1,02–1,25;  $p<0,01$ ; ВШ: 1,84; 95% ДІ: 1,50–2,26;  $p<0,01$ ) [102].

МА 84 досліджень також продемонстрував, що як GSTM 1-, так і GSTT-1 (0)-генотипи були пов'язані з підвищеним ризиком РСМ у загальній популяції (ВШ: 1,40; 95% ДІ: 1,31–1,48 для GSTM 1; ВШ: 1,11; 95% ДІ: 1,01–1,22 для GSTT 1) [103]. МА 34 досліджень «випадок–контроль» показав, що поліморфізм гена GSTP-1 (313 A/G rs 1695) також був пов'язаним з підвищеним ризиком РСМ (GG vs AA; ВШ: 1,33; 95% ДІ: 1,04–1,69) [104].

Підгруповий аналіз продемонстрував, що GSTM1 (0)-генотип був пов'язаний з підвищеним ризиком РСМ у європейців та азіатів, у той час як GSTT-1(0)-генотип був асоційованим з підвищеним ризиком РСМ виключно у європейців [102].

### ВИСНОВКИ

РСМ є глобальною проблемою охорони здоров'я. Сьогодні відмічається еволюція впливу зовнішніх канцерогенів. Тютюнопаління та специфічні про-

фесійні чинники є найбільш значущими факторами ризику розвитку РСМ. Наразі підтверджені докази відносно додаткових факторів ризику, що включають специфічні дієтичні фактори, фактори геномно-фенотипової взаємодії, тазову променеви терапію, вживання опіуму, викид дизельних газів. Необхідні подальші стандартизовані дослідження, що спроможні коректно проаналізувати вплив додаткових супутніх факторів та з'ясувати базисні механізми розвитку РСМ з метою своєчасного попередження канцерогенезу.

### Відомості про автора

**Головко Сергій Вікторович** – професор, кафедра урології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: [sgoluro@gmail.com](mailto:sgoluro@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-9479-2675

### Information about the author

**Golovko Sergii V.** – professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University, Kyiv; tel.: (067) 633-80-03. E-mail: [sgoluro@gmail.com](mailto:sgoluro@gmail.com)  
ORCID: 0000-0001-9479-2675

### ПОСИЛАННЯ

- Ferlay J, Ervic M, Lam F, Colombet M, Mery L, Pineros M, et al. Global cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
- Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015.
- Catto JWF, Gordon K, Collinson M, Poad H, Twiddy M, Johnson M, et al. Radical Cystectomy Against Intravesical BCG for High-Risk High-Grade Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Results From the Randomized Controlled BRAVO-Feasibility Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(3):202-14. doi: 10.1200/JCO.20.01665.
- Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol*. 2023;84(2):176-90. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.029.
- Mushtaq J, Thuraiiraira R, Nair R. Bladder cancer. *Surg*. 2019;37:529-37.
- Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(1):97-111. doi: 10.1128/CMR.12.1.97.
- Compérat E, Amin MB, Cathomas R, Choudhury A, De Santis M, Kamat A, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. *Lancet*. 2022;400(10364):1712-21. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01188-6.
- Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, d'Espaignet ET, Stevens GA, Commar A, et al. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet*. 2015;385(9972):966-76. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00264-1.25784347.
- Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. 2018;74(6):784-95. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a jointpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018;8(1):1129. doi: 10.1038/s41598-018-19199-z.
- Roser M, Ritchie H. Cancer [Internet]. Our world in data. 2015. Available from: <https://ourworldindata.org/cancer>.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 2011;306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.2011.1142.
- Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegell T, De Santis M, Horwich A. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25:40-8.
- Grignon DJ. The current classification of urothelial neoplasms. *Mod Pathol*. 2009;22(2):S60-9. doi: 10.1038/modpathol.2008.235.
- Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer risk and outcome. *Per Med*. 2011;8(3):365-74. doi: 10.2217/pme.11.15.
- Mossanen M, Nassar AH, Stokes SM, Martinez-Chanza N, Kumar V, Nuzzo PV, et al. Incidence of Germline Variants in Familial Bladder Cancer and Among Patients With Cancer Predisposition Syndromes. *Clin Genitourin Cancer*. 2022;20(6):568-74. doi: 10.1016/j.clgc.2022.08.009.
- Vosoughi A, Zhang T, Shohdy KS, Vlachostergios PJ, Wilkes DC, Bhinder B, et al. Common germline-somatic variant interactions in advanced urothelial cancer. *Nat Commun*. 2020;11(1):6195. doi: 10.1038/s41467-020-19971-8.
- Kiemeny LA, Thorlacius S, Sulem P, Geller F, Aben KK, Stacey SN, et al. Sequence variant on 8q24 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*. 2008;40(11):1307-12. doi: 10.1038/ng.229.
- Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res*. 2002;506-507:65-77. doi: 10.1016/S0027-5107(02)00153-7.
- García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, 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. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67137-1.
- Mandal BK, Suzuki KT. Arsenic round the world: a review. *Talanta*. 2002;58(1):201-35.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- World Health Organization. WHO global report: Mortality attributable to tobacco [Internet]. Geneva; WHO; 2012. 392 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564434>.
- Hinotsu S, Akaza H, Miki T, Fujimoto H, Shinohara N, Kikuchi E, et al. Bladder cancer develops 6 years earlier in current smokers: analysis of bladder cancer registry data collected by the cancer registration committee of the Japanese Urological Association. *Int J Urol*. 2009;16(1):64-9. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02194.x.
- Islami F, Stoklosa M, Drope J, Jemal A. Global and Regional Patterns of Tobacco Smoking and Tobacco Control Policies. *Eur Urol Focus*. 2015;1(1):3-16. doi: 10.1016/j.euf.2014.10.001.
- Jacob L, Frey M, Kalder M, Dinas K, Kostev K. Impact of tobacco smoking on the risk of developing 25 different cancers in the UK: a retrospective study of 422,010 patients followed for up to 30 years. *Oncotarget*. 2018;9(25):17420-29. doi: 10.18632/oncotarget.24724.
- Laaksonen MA, MacLennan RJ, Canfell K, Giles GG, Hull P, Shaw JE, et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int J Cancer*. 2020;146(3):874-83. doi: 10.1002/ijc.32420.
- Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US). How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioural basis for smoking-attributive disease: a report of the surgeon general [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
- Zhao X, Wang Y, Liang C. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a



- dose-response meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(6):1169-85. doi: 10.1007/s11255-022-03173-w.
31. Li Y, Tindle HA, Hendryx MS, Xun P, He K, Liang X, et al. Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019;12(5):305-14. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0441.
32. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
33. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, et al. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep.* 2018;8(1):507. doi: 10.1038/s41598-017-19030-1.
34. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol.* 2021;4(5):766-83. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.004.
35. Bourke L, Bauld L, Bullen C, Cumberbatch M, Giovannucci E, Islami F, et al. E-cigarettes and Urologic Health: A Collaborative Review of Toxicology, Epidemiology, and Potential Risks. *Eur Urol.* 2017;71(6):915-23. doi: 10.1016/j.eururo.2016.12.022.
36. Sheikh M, Shakeri R, Poustchi H, Pourshams A, Etemadi A, Islami F, et al. Opium use and subsequent incidence of cancer: results from the Golestan Cohort Study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e649-60. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30059-0.
37. Abdolahinia Z, Pakmanesh H, Mirzaee M, Bazrafshan A, Shafiei BM, Shahesmaeili A. Opium and Cigarette Smoking are Independently Associated with Bladder Cancer: The Findings of a Matched Case - Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22(10):3385-91. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3385.
38. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer.* 2018;118(8):1130-41. doi: 10.1038/s41416-018-0029-6.
39. Hadkhale K, Martinsen JL, Weiderpass E, Kjaerheim K, Sparén P, Tryggvadóttir L, et al. Occupational variation in bladder cancer in Nordic males adjusted with approximated smoking prevalence. *Acta Oncol.* 2019;58(1):29-37. doi: 10.1080/0284186X.2018.1518591.
40. Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med.* 2001;58(9):590-6. doi: 10.1136/oem.58.9.590.
41. Chen HI, Liou SH, Loh CH, Uang SN, Yu YC, Shih TS. Bladder cancer screening and monitoring of 4,4'-methylenebis(2-chloroaniline) exposure among workers in Taiwan. *Urol.* 2005;66(2):305-10. doi: 10.1016/j.urology.2005.02.031.
42. Jallilian H, Ziaei M, Weiderpass E, Rueegg CS, Khosravi Y, Kjaerheim K. Cancer incidence and mortality among firefighters. *Int J Cancer.* 2019;145(10):2639-46. doi: 10.1002/ijc.32199.
43. World Cancer Research. Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and bladder cancer [Internet]. Continuous update project expert report. 2015. Available from: <http://dietandcancerreport.org/>.
44. Wang C, Jiang H. Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Med Oncol.* 2012;29(2):848-55. doi: 10.1007/s12032-011-9985-x.
45. Dianatinasab M, Wesselius A, de Loeij T, Salehi-Abargouei A, Yu EYW, Fararouei M, et al. The association between meat and fish consumption and bladder cancer risk: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(8):781-92. doi: 10.1007/s10654-021-00762-4.
46. Dianatinasab M, Forozani E, Akbari A, Azmi N, Bastam D, Fararouei M, et al. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2022;22(1):73. doi: 10.1186/s12889-022-12516-2.
47. Witlox WJA, van Osch FHM, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):287-96. doi: 10.1007/s00394-019-01907-8.
48. Dianatinasab M, Wesselius A, Salehi-Abargouei A, Yu EYW, Brinkman M, Fararouei M, et al. Adherence to a Western dietary pattern and risk of bladder cancer: A pooled analysis of 13 cohort studies of the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants international study. *Int J Cancer.* 2020;147(12):3394-403. doi: 10.1002/ijc.33173.
49. Yu EYW, Wesselius A, Mehrkanon S, Brinkman M, van den Brandt P, White E, et al. Grain and dietary fiber intake and bladder cancer risk: a pooled analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(5):1252-66. doi: 10.1093/ajcn/nqaa215.
50. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *JAMA.* 2005;293(2):194-202. doi: 10.1001/jama.293.2.194.
51. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2001;153(1):38-41. doi: 10.1093/aje/153.1.38.
52. Sarich P, Canfell K, Egger S, Banks E, Joshy G, Grogan P, et al. Alcohol consumption, drinking patterns and cancer incidence in an Australian cohort of 226,162 participants aged 45 years and over. *Br J Cancer.* 2021;124(2):513-23. doi: 10.1038/s41416-020-01101-2.
53. Vartolomei MD, Iwata T, Roth B, Kimura S, Mathieu R, Ferro M, et al. Impact of alcohol consumption on the risk of developing bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Urol.* 2019;37(11):2313-24. doi: 10.1007/s00345-019-02825-4.
54. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85(11):1700-5. doi: 10.1054/bjoc.2001.2140.
55. Wu W, Tong Y, Zhao Q, Yu G, Wei X, Lu Q. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2015;5:9051. doi: 10.1038/srep09051.
56. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033.
57. Yu EYW, Dai Y, Wesselius A, van Osch F, Brinkman M, van den Brandt P, et al. Coffee consumption and risk of bladder cancer: a pooled analysis of 501,604 participants from 12 cohort studies in the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) international study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(6):523-35. doi: 10.1007/s10654-019-00597-0.
58. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet.* 1999;36(6):425-38. doi: 10.2165/00003088-199936060-00004.
59. Zhu N, Diao X, Shi Y, Yu L. Study on the preventive and therapeutic effects of tea and its extracts on lung cancer and other malignant tumors [J]. *Tea Comm.* 2012;39(03):17-21.
60. Shirakami Y, Shimizu M. Possible Mechanisms of Green Tea and Its Constituents against Cancer. *Molecules.* 2018;23(9):2284. doi: 10.3390/molecules23092284.
61. Al-Zalabani AH, Wesselius A, Yi-Wen Yu E, van den Brandt P, Grant EJ, White E, et al. Tea consumption and risk of bladder cancer in the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) Study: Pooled analysis of 12 international cohort studies. *Clin Nutr.* 2022;41(5):1122-30. doi: 10.1016/j.clnu.2022.03.020.
62. Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, Real FX, Garcia-Closas M, Cantor KP, et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer.* 2008;123(7):1644-8. doi: 10.1002/ijc.23572.
63. Bai Y, Yuan H, Li J, Tang Y, Pu C, Han P. Relationship between bladder cancer and total fluid intake: a meta-analysis of epidemiological evidence. *World J Surg Oncol.* 2014;12:223. doi: 10.1186/1477-7819-12-223.
64. Hong X, Xu Q, Lan K, Huang H, Zhang Y, Chen S, et al. The Effect of Daily Fluid Management and Beverages Consumption on the Risk of Bladder Cancer: A Meta-analysis of Observational Study. *Nutr Cancer.* 2018;70(8):1217-27. doi: 10.1080/01635581.2018.1512636.
65. Acham M, Wesselius A, van Osch FHM. Intake of milk and other dairy products and the risk of bladder cancer: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74:28-35.
66. Bermejo LM, López-Plaza B, Santurino C, Cervero-Redondo I, Gómez-Candela C. Milk and Dairy Product Consumption and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Adv Nutr.* 2019;10(2):S224-38. doi: 10.1093/advances/nmy119.
67. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(4):1083-7. doi: 10.1093/ajcn/88.4.1083.
68. Fei L, Wan-Long T. Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25:iv484.
69. Bertram J, Craig A. Specific induction of bladder cancer in mice by butyl-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine and the effects of hormonal modifications on the sex difference in response. *Eur J Cancer.* 1972;8:587-94.
70. Lippi G, Mattiuzzi C, Cervellin G. Meat consumption and cancer risk: a critical review of published meta-analyses. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:1-14. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.008.
71. Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, Witlox WJA, Goossens ME, Brinkman M, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: A pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer.* 2020;147(8):2091-100. doi: 10.1002/ijc.33008.
72. Sun R, Zhang J, Chen L, Zhang N, Wang X, Chen W. Punica granatum Extract Inhibits Bladder Cancer Cell Viability, Invasion and Migration through Down-Regulation of HOXD10 Signaling Pathway. *Dokl Biochem Biophys.* 2021;497(1):130-6. doi: 10.1134/S1607672921020162.
73. Eftaleni W, Hannachi H, Tlili N. Total phenolic contents and antioxidant activities of pomegranate peel, seed, leaf and flower. *J Med Plants Res.* 2012;6:4724-30.



74. Yu EY, Wesselius A, Mehrkanoo S, Goosens M, Brinkman M, van den Brandt P, et al. Vegetable intake and the risk of bladder cancer in the BLadder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants (BLEND) international study. *BMC Med.* 2021;19(1):56. doi: 10.1186/s12916-021-01931-8.
75. Antonopoulou M, Mantzorou M, Serdari A, Bonotis K, Vasios G, Pavlidou E, et al. Evaluating Mediterranean diet adherence in university student populations: Does this dietary pattern affect students' academic performance and mental health? *Int J Health Plann Manage.* 2020;35(1):5-21. doi: 10.1002/hpm.2881.
76. Abufaraj M, Tabung FK, Shariat SF, Moschini M, Devore E, Papanitiou K, et al. Association between Inflammatory Potential of Diet and Bladder Cancer Risk: Results of 3 United States Prospective Cohort Studies. *J Urol.* 2019;202(3):484-9. doi: 10.1097/JU.0000000000000279.
77. Westhoff E, Wu X, Kiemeny LA, Lerner SP, Ye Y, Huang M, Dinney CP, Vrieling A, et al. Dietary patterns and risk of recurrence and progression in non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Cancer.* 2018;142(9):1797-804. doi: 10.1002/ijc.31214.
78. Chen CJ. Arsenic and cancers. *Lancet.* 1988;1:414-15.
79. Boffetta P, Borron C. Low-Level Exposure to Arsenic in Drinking Water and Risk of Lung and Bladder Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Dose Response.* 2019;17(3):1559325819863634. doi: 10.1177/1559325819863634.
80. World Health Organization. List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans [Internet]. IARC monographs. Geneva: WHO; International Agency for Research on Cancer; 2022. 14 p. Available from: [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications\\_by\\_cancer\\_site.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf).
81. Lim EH, Franklin P, Trevenen ML, Nieuwenhuijsen M, Yeap BB, Almeida OP, et al. Exposure to low-level ambient air pollution and the relationship with lung and bladder cancer in older men, in Perth, Western Australia. *Br J Cancer.* 2023;129(9):1500-09. doi: 10.1038/s41416-023-02411-x.
82. Koutros S, Kogevinas M, Friesen MC, Stewart PA, Baris D, Karagas MR, et al. Diesel exhaust and bladder cancer risk by pathologic stage and grade subtypes. *Environ Int.* 2020;135:105346. doi: 10.1016/j.envint.2019.105346.
83. Chen J, Hoek G. Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2020;143:105974. doi: 10.1016/j.envint.2020.105974.
84. Chen J, Rodopoulou S, Stark M. Long-term exposure to ambient air pollution and bladder cancer incidence in a pooled European cohort: the ELAPSE project. *Br J Cancer.* 2022;126:1499-507.
85. Turner MC, Krewski D, Diver WR, Pope CA 3rd, Burnett RT, Jerrett M, et al. Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environ Health Perspect.* 2017;125(8):087013. doi: 10.1289/EHP1249.
86. Arafa A, Ewis A, Eshak E. Chronic exposure to nitrate in drinking water and the risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological evidence. *Public Health.* 2022;203:123-9. doi: 10.1016/j.puhe.2021.11.019.
87. Barry KH, Jones RR, Cantor KP, Beane Freeman LE, Wheeler DC, Baris D, et al. Ingested Nitrate and Nitrite and Bladder Cancer in Northern New England. *Epidemiology.* 2020;31(1):136-44. doi: 10.1097/EDE.0000000000001112.
88. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2009;38(6):1512-31. doi: 10.1093/ije/dyp283.
89. Zhang Y, Birmann BM, Han J, Giovannucci EL, Speizer FE, Stampfer MJ, et al. Personal use of permanent hair dyes and cancer risk and mortality in US women: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;370:m2942. doi: 10.1136/bmj.m2942.
90. Nohynek GJ, Fautz R, Benek-Kieffer F, Toutain H. Toxicity and human health risk of hair dyes. *Food Chem Toxicol.* 2004;42(4):517-43. doi: 10.1016/j.fct.2003.11.003.
91. Delon C, Brown KF, Payne NWS, Kotrotsios Y, Vernon S, Shelton J. Differences in cancer incidence by broad ethnic group in England, 2013-2017. *Br J Cancer.* 2022;126(12):1765-73. doi: 10.1038/s41416-022-01718-5.
92. Fang W, Yang ZY, Chen TY, Shen XF, Zhang C. Ethnicity and survival in bladder cancer: a population-based study based on the SEER database. *J Transl Med.* 2020;18(1):145. doi: 10.1186/s12967-020-02308-w.
93. Carrot-Zhang J, Chambwe N, Damrauer JS, Knijnenburg TA, Robertson AG, Yau C, et al. Comprehensive Analysis of Genetic Ancestry and Its Molecular Correlates in Cancer. *Cancer Cell.* 2020;37(5):639-54.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2020.04.012.
94. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urol Oncol.* 2004;22(2):86-92. doi: 10.1016/S1078-1439(03)00139-X.
95. Woods LM, Racht B, Coleman MP. Origins of socio-economics inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol.* 2006;17(1):5-19.
96. Russell B, Häggström C, Holmberg L, Liedberg F, Gårdmark T, Bryan RT, et al. Systematic review of the association between socioeconomic status and bladder cancer survival with hospital type, comorbidities, and treatment delay as mediators. *BJU Compass.* 2021;2(3):140-58. doi: 10.1002/bco2.65.
97. Teoh JY, Huang J, Ko WY, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *Eur Urol.* 2020 Dec;78(6):893-906. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.006.
98. Densmore R, Hajizadeh M, Hu M. Trends in socio-economic inequalities in bladder cancer incidence in Canada: 1992-2010. *Can J Public Health.* 2019;110(6):722-31. doi: 10.17269/s41997-019-00227-y.
99. Song Y, Qi X, Liu X. N-acetyltransferase 2 polymorphism is associated with bladder cancer risk: An updated meta-analysis based on 54 case-control studies. *Gene.* 2020;757:144924. doi: 10.1016/j.gene.2020.144924.
100. Marcus PM, Vineis P, Rothman N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk: a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics.* 2000;10(2):115-22. doi: 10.1097/00008571-200003000-00003.
101. Chen L, Zhernakova DV, Kurilshikov A, Andreu-Sánchez S, Wang D, Augustijn HE, et al. Influence of the microbiome, diet and genetics on inter-individual variation in the human plasma metabolome. *Nat Med.* 2022;28(11):2333-43. doi: 10.1038/s41591-022-02014-8.
102. Yu C, Hequn C, Longfei L, Long W, Zhi C, Feng Z, et al. GSTM1 and GSTT1 polymorphisms are associated with increased bladder cancer risk: Evidence from updated meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(2):3246-58. doi: 10.18632/oncotarget.13702.
103. Zhou T, Li HY, Xie WJ, Zhong Z, Zhong H, Lin ZJ. Association of Glutathione S-transferase gene polymorphism with bladder Cancer susceptibility. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1088. doi: 10.1186/s12885-018-5014-1.
104. Song Y, Chen J, Liu K. Glutathione S-transferase Pi (GST1) Gene 313 A/G (rs1695) polymorphism is associated with risk of urinary bladder cancer: evidence from a systemic review and meta-analysis based on 34 case-control studies. *Gene.* 2019;719:144077.

*Стаття надійшла до редакції 01.02.2024. – Дата першого рішення 08.02.2024. – Стаття подана до друку 11.03.2024*