



# Ürotelyal Kanserler için Risk Faktörleri

## Risk Factors for Urothelial Cancers

Dr. Ümit Gül, Dr. Barış Kuzgunbay

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

### Öz

Ürotelyal kanserler üst üriner sistemde renal pelvis ve üreteri, alt üriner sistemde mesane ve üretrayı etkilemektedir. Ürotelyal karsinomlar dünya genelinde tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Ürotelyal kanserlerin görülme yerleri ve görülme sıklığı farklılık göstermesine rağmen etioloji benzerdir. Büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur. En önemli risk faktörleri, sigara ve mesleki kimyasal karsinojenlerdir. Radyoterapi, alkol, kahve tüketimi, yapay tatlandırıcılar, arsenik maruziyeti, şistozomiazis, kronik sistit, üriner sistem taşları, analjezik, siklofosfamid kullanımı ve genetik yatkınlık diğer önemli faktörlerdir. Bu faktörlerinin iyi tanımlanmış olması ve bunlardan sakınmak hastalıktan korunma açısından son derece önemlidir. Ayrıca ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup tüm ürotelyumun değerlendirilmesi ve takibi önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Üriner sistem kanseri, risk faktörleri, çevresel etkiler

### Summary

Urothelial cancers affect renal pelvis and ureters in the upper urinary tract, however they affect bladder and urethra in the lower urinary tract. The rate of the urothelial carcinoma makes up 3% of cancers in the world. Although urothelial cancer locations and frequencies show difference, their etiology are similar. Environmental factors are responsible for most urothelial cancer cases. Major risk factors are smoking and chemical carcinogens. Other important factors include radiotherapy, alcohol, coffee consumption, artificial sweeteners, arsenic exposure, schistosomiasis, chronic cystitis, urolithiasis, analgesics, cyclophosphamide and genetic predisposition. Identification of these factors and avoiding them are important for the prevention of the disease. The evaluation and follow up of the whole urothelium is critical since the urothelial cancers are a kind of panurothelial diseases.

**Keywords:** Urinary tract cancer, risk factors, environmental impacts

### Giriş

Ürotelyal epitelyum, böbrek toplayıcı sistemi, üreter, mesane ve üretrayı döşemektedir. Ürotelyal kanserler üst üriner sistemde renal pelvis, üreteri, alt üriner sistemde mesane ve üretrayı etkilemektedir. Mesane tümörü %90-95'lik görülme oranına sahipken üst üriner sistem tümörü %5-10 oranında görülmektedir. Üst üriner sistemde, böbrek toplayıcı sistem tümörü üreter tümörüne göre daha sık görülmektedir. Ürotelyal karsinomlar dünya genelinde tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluşturur. En sık görülen 4. tümördür (1,2,3). Ürotelyal kanserlerde, Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Üropatoloji Uzmanları Birliği'nin ortak sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Ürotelyal epitelden gelişen kanserlerin %90-95'i değişici epitel hücreli karsinomdur. Geriye kalan %5-10'luk kısmını mezenkimal ve/veya epitelyal kökenli diğer histolojik tipteki kanserler oluşturmaktadır. Bunlar içinde en sık görülen yassı hücreli kanserler ve adenokanserlerdir. İleri yaş hastalığı olup erkek popülasyonda daha sık görülmektedir.

Ürotelyal kanserlerin görülme yerleri ve görülme sıklığı farklılık göstermesine rağmen etioloji benzerdir. Büyük çoğunluğundan çevresel faktörler sorumludur.

Bilinen en önemli risk faktörleri, sigara, mesleki kimyasal karsinojenler olup ayrıca radyoterapi (RT), alkol, kahve tüketimi, yapay tatlandırıcılar, arsenik maruziyeti, şistozomiazis, kronik sistit, üriner sistem taşları, analjezik, siklofosfamid kullanımı ve genetik diğer önemli faktörlerdir. Ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup mesane tümürlü hastaların takibi sırasında üst üriner sistemde tümör gelişme riski olduğu ve aynı şekilde üst üriner sistemde tümörü olan hastalarında mesanede tümör geliştirme açısından artmış risk taşıdığı unutulmamalıdır. Bu çalışmada ürotelyal kanser risk faktörleri irdelenecektir.

### Sigara

Mesane kanseri ile olan ilişkisi 60 yıldır bilinmektedir (4). Bilinen en önemli risk faktörüdür. Sigara dumanı, aromatik aminler ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar içerir ve bunlar böbrekten süzülerek idrarla atılır. Ürotelyal karsinom riskini hem üst hem de alt üriner sistemde 2-3 kat arttırmaktadır. Mesane kanserinde, erkek hastaların %50-65'inde, kadınların %20-30'unda sigara sorumludur (5). Risk, sigara içicilik süresi ve yoğunluğu ile doğru orantılıdır (6). Üst üriner sistemde tümör gelişme riski sigara kullanımı ile 2,5-7 kat artmaktadır (7,8). Üreter tümörü gelişme riski renal pelvis tümörüne göre daha yüksek bulunmuştur. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra güncel içicilere göre riskte %60-

70 azalma söz konusudur. Bu risk azalması her iki cins için de benzerdir (7).

### Mesleki Maruziyet

Kimyasal maddelere mesleki maruziyet sanayileşme ile birlikte zamanla artmıştır. Bu artışa paralel olarak kimyasal maddelere maruziyet mesane kanseri için günümüzde bilinen en önemli ikinci risk faktörüdür. Birçok seride, mesane tümörlü olgularda meslekle ilişkisi %20-25 oranında saptanmıştır. Ayrıca üst üriner sistemde ürotelyal karsinom gelişme riski, aromatik aminlere maruziyet sonrası 8,3 kat artmaktadır (8). Kimyasal maruziyet, benzen deriveleri ve aril aminleri (2-naftilamin, 4-amino bifenil, 4-4'-metilendianilin ve o-toluidin) kapsar. Risk altında olan meslek grupları; petrokimya endüstrisinde (tekstil, kauçuk, deri, boya sektörü) çalışanlardır (9). Karsinojenik aromatik aminlere 10 yıl ve daha fazla maruziyet sonrası risk anlamlı derecede artmaktadır. Genellikle geçen ortalama süre 30 yılı aşkındır (10,11). Bu konuda farkındalığın oluşması gerekli önlemlerin alınmasının yolunu açmıştır.

### Radyoterapi

Jinekolojik maligniteler için uygulanan eksternal RT sonrası mesane malignitelerinde 2-4 kat artmış risk rapor edilmiştir (12). Yapılan bir kohort çalışmada prostat kanserli olgularda uygulanan radikal prostatektomi, eksternal RT, brakiterapi ve RT-brakiterapi sonrası mesane kanseri gelişimi için standardize insidans oranları genel popülasyon ile karşılaştırıldığında sırası ile 0,99, 1,42, 1,10 ve 1,39 olarak bulunmuştur (13). Bir başka araştırmada, prostat kanseri için daha modern tekniklerle (yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi) tedavi görülmesi gerektiği önerilmekte; bu şekilde hastalarda mesane ve rektumda gelişen ikincil malignite oranının daha düşük olabileceği ifade edilmektedir. Ancak uzun dönem sonuçlar henüz mevcut değildir. Mesane kanseri gelişimi uzun zaman aldığından dolayı uzun yaşam beklentisi olan ve RT ile tedavi edilen hastaların mesane tümörü geliştirmede yüksek risk taşıdıkları ifade edilmektedir (14).

### Diyetle İlişkili Faktörler

Bir çok diyetle ilişkili faktörün mesane tümörü ile ilişkili olduğu düşünülmekle beraber aralarındaki bağlantı tartışmalıdır. Avrupa Prospektif Kanser ve Beslenme İncelenmesi (EPIC) çalışmaları ile diyet, yaşam tarzı, çevresel faktörler ve kanser arasındaki ilişki araştırılmakta olup bunlar çok merkezli kohort çalışmalardır. Değerlendirmelerinde mesane kanseri ile sıvı alımı, kırmızı et, sebze ve meyve tüketimi arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır. Ancak son zamanlarda saldırgan tümörler ile diyetle alınan ve bitki orijini yapılar olan flavonollar ve lignanların zıt ilişkileri bildirilmiştir (15). Alınan sıvı miktarının önemi belirsiz olmakla beraber içme suyunun arsenik ile maruziyetinde risk artmaktadır. Ayrıca içme sularının klorlanması sonucunda gelişen trihalometanların yüksekliği potansiyel karsinojeniktir (16,17,18). Çay tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişkinin incelendiği bir meta-analizde; çay tüketimi ile mesane kanseri arasında ilişki saptanmamış, risk oranı 1,09 olarak verilmiştir [%95 güven aralığı (CI), 0,85-1,40]. Alt gruplara bakıldığında, sigara içicisi olanlarda orta derece atmış risk bildirilmiş, bunlarda risk oranı 1,77 bulunmuştur (%95 CI, 1,04-3,01). Siyah çay tüketenlerde

risk oranı 0,84 (%95 CI, 0,70-1,01) olup bu oran yeşil çay tüketenlerde 1,03 (%95 CI, 0,82-1,31) olarak rapor edilmiş ve her ikisinde de ilişki saptanmamıştır. İlginç olarak cinsiyete göre yapılan değerlendirmede kadınlarda çay tüketiminin koruyucu etkisi görülmüştür. Bu grupta risk oranı 0,61 verilmiştir (%95 CI, 0,38-0,98) (19).

Epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarında kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Bu konuda yapılan 34 olgu kontrol, 6 kohort çalışmasından oluşan gözlem çalışmalarının meta-analiz sonucu, kahve tüketimi ile mesane kanser gelişimi arasındaki artmış risk varlığını desteklemektedir. Alt grup incelemesinde, erkek kahve içicileri ve sigara kullanmayan kahve içicilerinde mesane kanseri gelişimi daha fazla görülmüş (20).

Alkol tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki tartışmalı olup erkekler için bir risk artışının olduğunu ifade eden yayınların yanında bir ilişki saptamadığını ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (21,22).

Yapay tatlandırıcı kullanımı konusunda yayınlanan bir sistematik değerlendirme sonucunda belirli kanserler için yoğun kullanıma bağlı artmış riskin olabileceği ifade edilmektedir (23). Tüm yapay tatlandırıcıların (sakarın, siklamat, aspartam, asesülfam) insanların günlük kullanım dozunda 10 yıl ve üzerinde kullanımına bağlı olarak mesane kanseri gelişme risk oranı 2,12 olarak verilmektedir (%95 CI: 1,22-3,89) (24).

### Mesane Şistozomiazisi ve Kronik Üriner Sistem Enfeksiyonu

Mesane şistozomiazisi (bilaryasis), malaryadan sonra en sık ikinci parazitik enfeksiyondur. Parazitik trematod olup tekrarlayan enfeksiyonlar temelinde gelişen kronik bir endemik sistit nedenidir. Şistozomiazis ile mesanenin skuamöz hücreli kanseri arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (16). Hastalığın endemik olduğu bölgelerde kontrol altına alınması mesanenin skuamöz hücreli kanserinin sıklığını azaltmıştır (25,26). Benzer şekilde kronik üriner sistem enfeksiyonu ile invaziv skuamöz hücreli kanser arasında da bağlantı kurulmuştur. Mesane kanseri ile tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu arasındaki direkt ilişki çoğu olgu-kontrol çalışmalarında gözlenmiş ve bazı serilerde riskin 2 kat artmış olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu sonuçlar için önyargılı geri dönüşe bağlı olabilir denilmektedir (27). Üriner sistem taşlarına bağlı oluşan iritasyon ve enflamasyona sekonder hücresel değişiklikler gelişmektedir. Bir epidemiyolojik çalışmada malignite riskinin 2 kat arttığı bildirilmiştir (28).

### Cinsiyet

Mesane tümörü erkeklerde daha sık görülmesine rağmen kadınlar daha çok ilerlemiş hastalık ve daha kötü yaşam beklentisine sahiptirler. Tanı anında kadınlar erkekler göre daha ileri yaşa sahiptirler ve bu durumun yaşam beklentisini doğrudan etkilediği ileri sürülmektedir. Ayrıca kadınlarda tanının geciktiği görülmektedir. Bu durumun altında yatan neden, kadınlarda görülen hematürinin ayırıcı tanısında mesane kanserinden daha yaygın olan hastalıkların bulunmasıdır (29). Mesane kanserinin cinsiyet dağılımındaki farklılık, sigara ve kimyasal maruziyet dışında kalan diğer faktörlere bağlı olabilir. Büyük bir prospektif kohort çalışmada (sigara kullanımı ile ilgili durum hariç tutulduğunda) postmonepozal durum mesane kanseri risk

artışı ile ilişkili bulunmuştur. Kadın ile erkek arasındaki androjen ile östrojen düzeylerindeki farklılık mesane kanserinin sıklığındaki cinsiyet ayırımının sebebi olabilir denilmektedir (30,31,32). Bir başka çok merkezli çalışmada, 2,483 hasta değerlendirilmiş ve radikal sistektomili kadınlarda kansere özgü ölüm oranının daha fazla bulunduğu ifade edilmiştir. Bu fark erken dönemde daha belirgindir. Bu bulgular, tümör biyolojisindeki farklılık ve kadınlarda farkındalığın zayıf olmasına bağlı erken dönemde cerrahi uygulanamamasını desteklemektedir (33).

### Genetik Faktörler

Mesane kanseri ile aile ilişkisi ve genetik faktörler arasında artan kanıtlar vardır. Genetik olarak belirlenmiş bazı faktörler, tütündeki karsinojenlerin vücuttaki metabolizmasında oluşturduğu değişiklikler ile mesane kanserine bireysel duyarlılığı etkileyebilir. Sigara ve genetik faktörlerin ortak etkilerinden kaynaklanan risklerin değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Bir olgu kontrol çalışmasında, 731 mesane kanserli hasta ile 740 kişilik kontrol grubunda, mesane kanser riski ile glutatyon S-transferaz (GST) M1, GSTP1, GSTT1, N-asetiltransferaz (NAT) 1, NAT2 fenotipi ve sitokrom P (CYP) 450 1A2 arasındaki ilişki incelenmiştir. GSTM1, GSTP1, GSTT1'in null/düşük aktiviteli genotipleri ile mesane kanseri risk oranında %19-48'lik artış bulunmuştur. En güçlü ilişki GSTM1'in null genotipi için risk oranı 1,48 olarak saptanmıştır (%95 CI, 1,19-1,83). NAT2 yavaş asetilleyiçi genotipinde, karsinojenik arilaminlere yoğun maruziyette 2,03 kat artmış risk oranı (%95 CI, 1,12-3,69) saptanmış. NAT2 yavaş asetilleyiçinin etkisi iki yada daha fazla null/düşük aktiviteli GST varlığında daha güçlü görülmüş. Mesane kanseri riski ile NAT1 genotipi ve CYP 450 1A2 fenotipi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (34). İspanya mesane kanser çalışmasında, özellikle birinci derece akrabalar arasında artmış mesane kanser ilişkisi bulunmuştur. Bu ilişki genç hastalar arasında daha güçlü olup ortak çevresel maruziyetin potansiyel karıştırıcı olarak tanımlanması çalışmanın sınırlayıcısı olarak ifade edilmiştir. Mesane kanseri aile öyküsü olanlarda NAT2 yavaş asetilleyiçi genotipinde risk oranı 4,76 iken (%95 CI, 1,25-18,09), NAT2 hızlı/orta asetilleyiçi genotipinde 1,17 (%95 CI, 0,17-7,86) bulunmuştur (35).

Mesane kanserinde genomik çalışma sonucunda mesane kanseri ile ilişkili üç yeni gen bölgesi tanımlanmıştır. Bu genler ve üzerinde bulunduğu kromozomlar; 22q13.1, 19q12 ve 2q37.1'dir. Ayrıca daha önce tanımlanan kromozomlar üzerindeki dört genomik bölgede (3q28, 4p16.3, 8q24.21, 8q24.3) bu çalışmada doğrulanmıştır (36). Avrupa kaynaklı olan yedi çalışmayı içeren bir başka analizde, sigara kullanımı ile duyarlı 12 genetik lokusun arasındaki etkileşimin katkısı test edilmiştir. On iki varyantın altısında önemli gen-çevre etkileşimi gösterilmiştir. Bunların en önemlileri NAT2 ve UGT1A6'dır. Genetik riski olanlarda sigara kullanımında olduğu gibi karsinojenlere maruziyet ilave risk artışına yol açtığı için yüksek risk gruptaki kişilerin sigaradan uzaklaştırılması mesane kanseri sayısındaki artışı engelleyebileceği ifade edilmektedir (37).

### Diğer Faktörler

Yapılan çalışmalarda fenasetin içeren ağır kesicilerin kullanımı ile hem üst hem de alt üriner sistemde ürotelyal karsinom gelişim riskindeki artış ortaya konulmuştur (8,38). Risk üst

üriner sistem tümörü için daha yüksek orana sahiptir. Bir olgu kontrol çalışmasında, mesane kanseri gelişimi için rölatif risk fenasetin kullananlarda 2,6 iken sigara kullanıcılarında 2,7 oranında saptanmıştır. Aynı çalışmada üst üriner sisten tümörü gelişimi için rölatif risk fenasetin kullananlarda 5,4 iken sigara kullanıcılarında 4,7 oranında bulunmuştur. Her iki etkene birlikte maruz kalınması durumunda etkinin sinerjik olduğu ifade edilmekte (38). Fenasetin içeren ağır kesicilerin 1970'li yıllarda yasaklanmasından sonra fenasetin kaynaklı üst üriner sistem tümörleri neredeyse kaybolmuştur (8).

Ayrıca siklofosamid tedavisi sonrası mesane kanseri gelişimi de çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (39).

Metabolik sendrom ile mesanenin ürotelyal karsinomu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir olgu kontrol çalışmasında risk oranları; diyabet için 2,20 (%95 CI: 1,42-3,38), obezite için 1,63 (%95 CI: 1,22-2,19), hiperkolesterolemi için 1,16 (%95 CI: 0,80-1,67) ve hipertansiyon için 0,88 (%95 CI: 0,66-1,17) olarak verilmiştir. Bu çalışmanın, metabolik sendrom ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi desteklediği vurgulanmaktadır (40).

Özellikle üst üriner sisteme daha spesifik olan risk faktörleri bulunmaktadır. Balkan endemik nefropatisi, Çin bitkileri nefropatisi, Siyah ayak hastalığı bu grupta yer alır.

Balkan endemik nefropatisi, uzun vadede son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyen, iki taraflı, yavaş seyirli tubulointerstisyel bir hastalıktır. 1950'li yıllarda tanımlanmıştır. Balkan nefropatisinin endemik olduğu Güney Morava Nehri havzasında ve kollarında hem renal pelvis ve üreter hem de mesane kanseri sıklığında artış saptandığı bildirilmektedir. Hastalığın etiyojisi bilinmemektedir. Kalıtımın önemi dışında çevresel faktörler ve immün sistem bozuklukları olabileceği ifade edilmiştir. Çevresel faktörler arasında aristoloşik asit içeren bitkilerin, mikotoksinlerin, kömür yataklarından sızan organik bileşiklerin Balkan endemik nefropatisinin patogeneğinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (41,42).

Çin bitkileri nefropatisi (aristoloşik asit nefropatisi), üriner sistem kanserleriyle ilişkili, ilerleyici interstisyel fibrozis ile karakterize, toksik kökenli bir böbrek hastalığıdır. İlk kez Çin bitkilerinin (Aristolochia fangchi) kök ekstraktlarını içeren zayıflama haplarının alımı sonrası Belçika'dan rapor edilmiştir (43). Daha sonra özellikle Asya ülkelerinden olmak üzere çok sayıda olgu bildirilmiştir. Çok sayıda deneysel model dizayn edilerek aristoloşik asite maruziyet ile akut ve kronik renal toksisitenin başlangıcı ve üriner sistem kanseri arasındaki ilişki onaylanmıştır (44).

Siyah ayak hastalığı olarak bilinen periferik vasküler hastalığın endemik olduğu Taiwan'ın güney batı kıyısında artmış mesane kanseri rapor edilmiştir. Bu durum, bölgedeki artezyen kuyu suyundaki artmış arsenik ve yüksek konsantrasyonlu 'floresan madde' düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (45). Ayrıca P53 gen mutasyonunun incelendiği bir çalışmada, Siyah ayak hastalığında mesane kanseri riski yüksekliğinden sorumlu olan mekanizmanın, enflamasyon tabanlı bir durum olabileceği ve bunun mutajenik olay başına DNA hasarı miktarını arttırdığı ifade edilmektedir (46).

Ürotelyal kanserler, panürotelyal hastalık olup mesane tümörlü hastaların, üst üriner sistemde ve üst üriner sistemde tümörü olan hastalarında mesanede tümör geliştirme riski taşıdığı unutulmamalıdır. Üst üriner sistem tümörlerinin %17'sinde eş zamanlı mesane tümörü eşlik etmektedir (47). Üst üriner sistem

tümörlerinin %22-47'sinde mesanede nüks oluşur (48,49,50). Karşı tarafta tümör nüksü oranı %2-6 dır (51,52). Bu açıdan hastaların takibinde dikkatli olunması önemlidir.

## Sonuç

Ürotelyal kanselerlerin gelişimi için risk faktörlerinin iyi tanımlanmış olması önemlidir. Bu faktörler içinde çevresel faktörlerin ağırlığı oldukça fazladır. Bu faktörlerden sakınmak hastalıktan korunma açısından son derece önemlidir. Bireysel farkındalığın oluşturularak alınacak önlemler dışında ilgili sektörlerde çalışanların korunması açısından işverenlerin gerekli tedbirleri alması ve devlet eli ile koruyucu önlemlerin denetlenmesi de son derece önem arz etmektedir.

## Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Barış Kuzgunbay, Dizayn: Barış Kuzgunbay, Veri Toplama veya İşleme: Ümit Gül, Analiz veya Yorumlama: Barış Kuzgunbay, Literatür Arama: Ümit Gül, Yazan: Ümit Gül, Barış Kuzgunbay.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir. Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000;164:1523-1525.
2. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013;64:639-653.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
4. Levin ML, Lilienfeld AM, Moore GE. The association of smoking with cancer of the urinary bladder in humans. *AMA Arch Intern Med* 1956;98:129-135.
5. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-745.
6. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer* 2000;86:289-294.
7. McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Res* 1992;52:254-257.
8. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009;104:1436-1440.
9. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002;10:311-322.
10. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2010;67:351-358.
11. Weistenhofer W, Blaszewicz M, Bolt HM, Golka K. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:906-910.
12. Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005;174:107-110.
13. Nieder AM, Porter MP, Soloway MS. Radiation therapy for prostate cancer increases subsequent risk of bladder and rectal cancer: a population based cohort study. *J Urol* 2008;180:2005-2009.
14. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:953-959.
15. Zamora-Ros R, Sacerdote C, Ricceri F, et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer* 2014;111:1870-1880.
16. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241.
17. Steinmaus C, Ferreccio C, Acevedo J, et al. Increased lung and bladder cancer incidence in adults after in utero and early-life arsenic exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1529-1538.
18. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2011;128:2695-2708.
19. Wu S, Li F, Huang X, et al. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013;22:128-137.
20. Wu W, Tong Y, Zhao Q, et al. Coffee consumption and bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2015;5:9051.
21. Zeegers MP, Tan FE, Verhagen AP, et al. Elevated risk of cancer of the urinary tract for alcohol drinkers: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10:445-451.
22. de Menezes RF, Bergmann A, Thuler LC. Alcohol consumption and risk of cancer: a systematic literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4965-4972.
23. Mishra A, Ahmed K, Froghi S, Dasgupta P. Systematic review of the relationship between artificial sweetener consumption and cancer in humans: analysis of 599,741 participants. *Int J Clin Pract* 2015;69:1418-1426.
24. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, et al. Artificial sweetener consumption and urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. *Prev Med* 2008;47:136-139.
25. Gouda I, Mokhtar N, Bilal D, et al. Bilharziasis and bladder cancer: a time trend analysis of 9843 patients. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007;19:158-162.
26. Salem HK, Mahfouz S. Changing patterns (age, incidence, and pathologic types) of schistosoma-associated bladder cancer in Egypt in the past decade. *Urology* 2012;79:379-383.
27. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2006;3:327-340.
28. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, et al. Urinary tract infection and risk of bladder cancer. *Am J Epidemiol* 1984;119:510-515.
29. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Pettaway CA, et al. Comparative outcomes of bladder cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108:169-175.
30. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;163:236-244.
31. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115:68-74.
32. Stenzl A. Words of wisdom. Re: sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Eur Urol* 2010;57:729.
33. Otto W, May M, Fritsche HM, et al. Analysis of sex differences in cancer-specific survival and perioperative mortality following radical cystectomy: results of a large German multicenter study of nearly 2500 patients with urothelial carcinoma of the bladder. *Gend Med* 2012;9:481-489.
34. Yuan JM, Chan KK, Coetzee GA, et al. Genetic determinants in the metabolism of bladder carcinogens in relation to risk of bladder cancer. *Carcinogenesis* 2008;29:1386-1393.
35. Murta-Nascimento C, Silverman DT, Kogevinas M, et al. Risk of bladder cancer associated with family history of cancer: do low-penetrance

- polymorphisms account for the increase in risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1595-1600.
36. Rothman N, Garcia-Closas M, Chatterjee N, et al. A multi-stage genome-wide association study of bladder cancer identifies multiple susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:978-984.
  37. Garcia-Closas M, Rothman N, Figueroa JD, et al. Common genetic polymorphisms modify the effect of smoking on absolute risk of bladder cancer. *Cancer Res* 2013;73:2211-2220.
  38. McCredie M, Stewart JH, Ford JM, MacLennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983;55:220-224.
  39. Pathak AB, Advani SH, Gopal R, et al. Urinary bladder cancer following cyclophosphamide therapy for Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1992;8:503-504.
  40. Montella M, Di Maso M, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:720.
  41. Cukuranović R, Ignjatović M, Stefanović V. Urinary tract tumors and Balkan nephropathy in the South Morava River basin. *Kidney Int Suppl* 1991;34:S80-84.
  42. Jankovic Velickovic L, Dolicanin Z, Stefanovic V. Endemic nephropathy and upper urothelial carcinoma--new insights in molecular biology. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014;35:57-64.
  43. Violon C. Belgian (Chinese herb) nephropathy: why? *J Pharm Belg* 1997;52:7-27.
  44. Nortier J, Pozdzik A, Roumequere T, Vanherweghem JL. [Aristolochic acid nephropathy ("Chinese herb nephropathy")]. *Nephrol Ther* 2015;11:574-588.
  45. Chiang HS, Guo HR, Hong CL, et al. The incidence of bladder cancer in the black foot disease endemic area in Taiwan. *Br J Urol* 1993;71:274-278.
  46. Shibata A, Ohneseit PF, Tsai YC, et al. Mutational spectrum in the p53 gene in bladder tumors from the endemic area of black foot disease in Taiwan. *Carcinogenesis* 1994;15:1085-1087.
  47. Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol* 2013;31:141-145.
  48. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Multifocal carcinoma in situ of the upper tract is associated with high risk of bladder cancer recurrence. *Eur Urol* 2012;61:1069-1070.
  49. Zigeuner RE, Hutterer G, Chromecki T, et al. Bladder tumour development after urothelial carcinoma of the upper urinary tract is related to primary tumour location. *BJU Int* 2006;98:1181-1186.
  50. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. *BJU Int* 2008;101:1368-1374.
  51. Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010;57:963-969.
  52. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, et al. Independent predictors of contralateral metachronous upper urinary tract transitional cell carcinoma after nephroureterectomy: multi-institutional dataset from three European centers. *Int J Urol* 2009;16:187-191.