

Dünya ve Türkiye’de mesane kanseri epidemiyolojisi

Bladder cancer epidemiology in the world and in Turkey

Dr. Sultan Eser, Dr. Raziye Özdemir

İzmir Kanser Kayıt Merkezi, İzmir İl Sağlık Müdürlüğü, İzmir

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, ulusal ve uluslararası literatür temel alınarak mesane kanserinin dünyadaki ve ülkemizdeki epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bulgular: Mesane kanseri, dünyada ve ülkemizde yaygın görülen kanserler arasındadır. En yüksek insidans hızları Avrupa, Kuzey Amerika ve Kuzey Afrika’da gözlenmektedir. Erkeklerde daha sık olup, dünya genelinde Erkek:Kadın (E/K) oranı 4.0’dır. Mesane kanserlerinin %90’ının histolojik tipi değişici (transisyonel) hücreli karsinom olup, Şistosoma Hematobium ile ilişkili olguların büyük bölümünü (%75’i) yassı (skuamoz) hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Batılı ülkelerde başlıca risk faktörleri sigara kullanımı ve mesleki maruziyet iken; Kuzey Afrika ve Orta Doğu başta olmak üzere gelişmekte olan ülkelerde şistosomiyazis en önemli risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa’daki birçok ülkede sigara ve mesleki maruziyetlerin önemli ölçüde kontrol edilmesi ile 1990’lı yıllardan bu yana insidans ve mortalite hızlarında düşüş gözlenmektedir.

Sonuç: Mesane kanseri, dünya ve ülkemiz açısından önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalığın kontrolünde, sigara kullanımını ve mesleki risk faktörlerini azaltmaya yönelik çalışmalar önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: mesane kanseri, epidemiyoloji, insidans, mortalite, sağ kalım, risk faktörleri

ABSTRACT

Purpose: In this review, it was aimed to evaluate the epidemiology of bladder cancer in Turkey and the world based on national and international literature.

Findings: Bladder cancer is one of the most common cancers in Turkey and in the world. The highest incidence rates are found in the countries of Europe, North America, and Northern Africa. It is more frequent in men than in women. Male:female incidence ratio is 4.0 in the worldwide. 90% of bladder cancers is transitional cell carcinomas in the worldwide. A majority of bladder cancers associated with schistosomiasis (75%) are squamous cell carcinoma. Smoking and occupational exposures are the major risk factors in Western countries, whereas chronic infection with Schistosoma haematobium in developing countries, particularly in Africa and the Middle East. In developed countries declines both in the incidence and mortality have been observed since 1990s due to reductions in prevalence of smoking and occupational exposures.

Conclusion: Bladder cancer is an important public health issue for Turkey and the world. Control programs for tobacco and occupational risk factors would be the crucial measures in bladder cancer control.

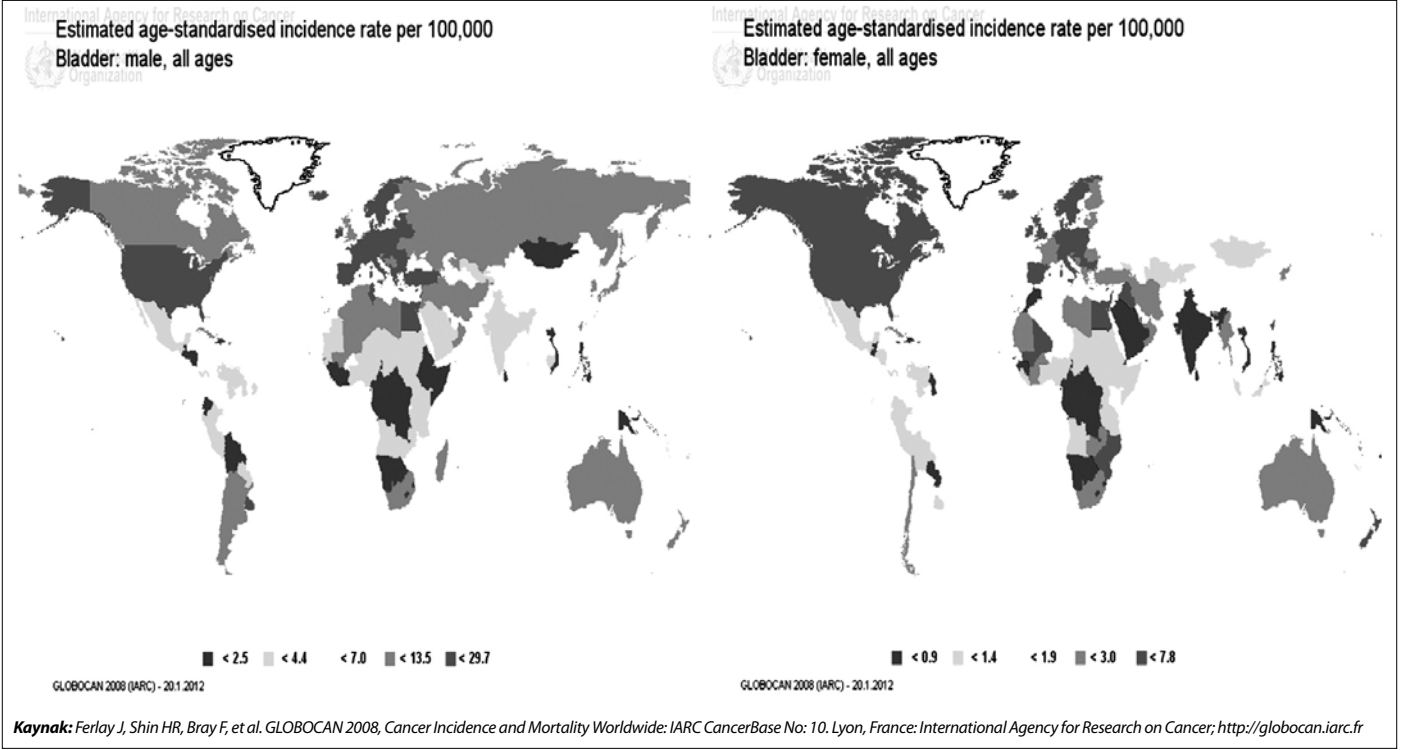
Key words: bladder cancer, epidemiology, incidence, mortality, survival, risk factors

İletişim (✉): sultan.eser@gmail.com

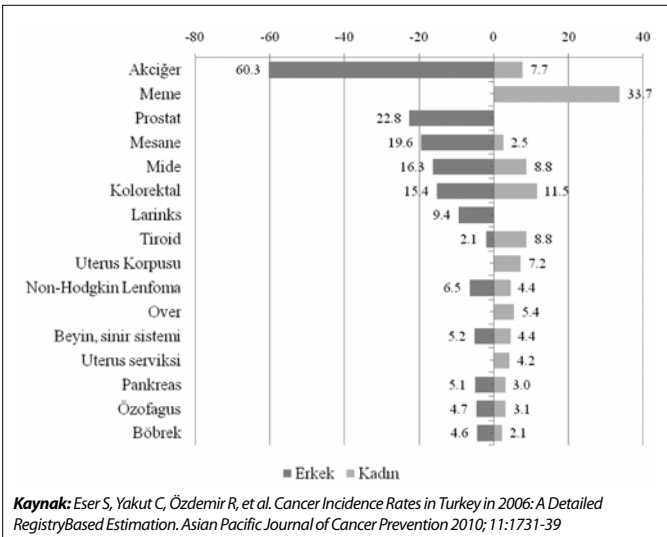
Mesane kanseri, dünya genelinde yüksek insidansa sahip olması, gelişiminde çevresel faktörlerin önemli ölçüde rol oynaması, tanı ve tedavisine yönelik harcamaların giderek artması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir (1). Bu yazıda, konu ile ilgili ulusal ve uluslararası literatür temel alınarak mesane kanserinin epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Dünyada, son yıllarda, mesane kanserinin etiyolojik, epidemiyolojik ve demografik özelliklerini belirlemeyi amaçlayan araştırmalar giderek yoğunlaşmaktadır. Ancak Türkiye’de mesane ve diğer kanser türlerine yönelik epidemiyolojik çalışmaların temelini oluşturacak geçerli ve güvenilir kanser kayıtları, başta İzmir Kanser Kayıt Merkezi olmak üzere, aktif yöntemle veri toplayan merkezlerin çalışmaları ile yeni yeni

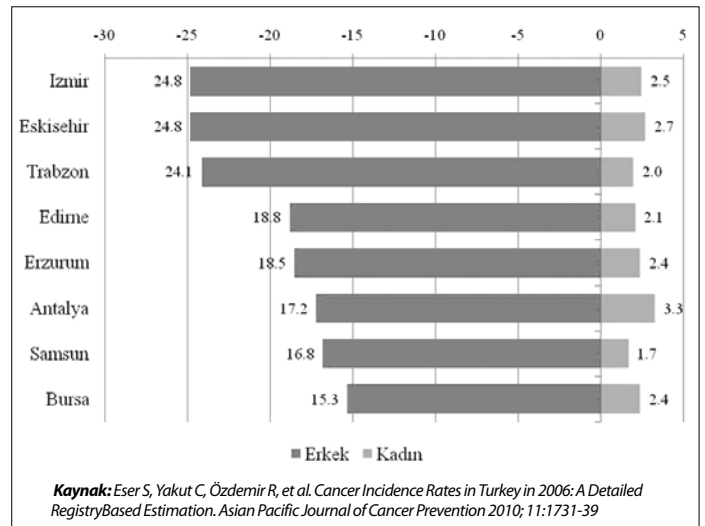
“Sekiz il verilerine göre en yüksek insidans hızlarının gözleendiği iller erkeklerde İzmir (24.8), Eskişehir (24.8) ve Trabzon (24.1) iken, kadınlarda Antalya (3.3), Eskişehir (2.7) ve İzmir’dir (2.5). En düşük hızlara sahip iller ise erkeklerde 15.3 ile Bursa, kadınlarda ise 1.7 ile Samsun’dur”



Şekil 1. Dünyada cinsiyete göre mesane kanseri YSIH'ları.



Şekil 2. Türkiye'de 2006 yılında cinsiyete göre en sık görülen kanserin YSIH'ları.



Şekil 3. Türkiye'de 2006 yılında nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan illere ve cinsiyete göre mesane kanseri YSIH'ları.

oluşmaktadır. Bunun yanı sıra, ülkemizdeki kısıtlı bilimsel bilgiye dayanarak ileri çalışmalar planlayıp yürütebilecek epidemiyolojik bilgi birikimi de henüz olgunlaşmamıştır. Bu nedenle, Türkiye'de kanser görülüşüne ve özelliklerine yönelik yapılan değerlendirmeler sınırlı bir çerçevede kalmaktadır.

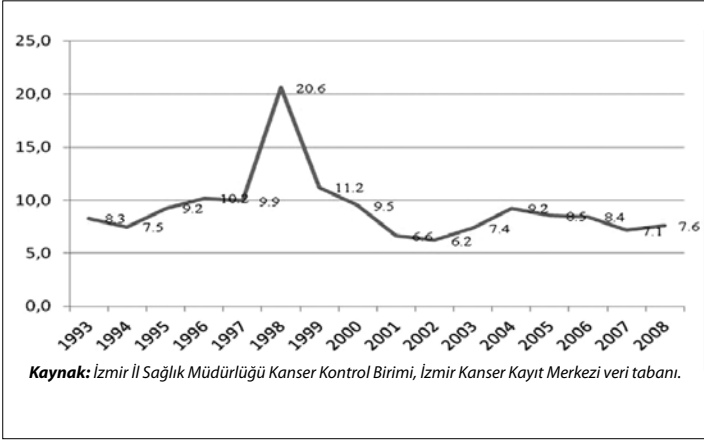
İnsidans

Dünyada, 2008 yılında, 386300 bin yeni mesane kanseri olgusunun ortaya çıktığı ve 150200 kişinin bu nedenle öldüğü tahmin edilmektedir. Az gelişmiş ülkelerde ortaya çıkan yeni olgu sayısı gelişmiş batılı ülkelere göre %70 daha az olup, en düşük ve en yüksek

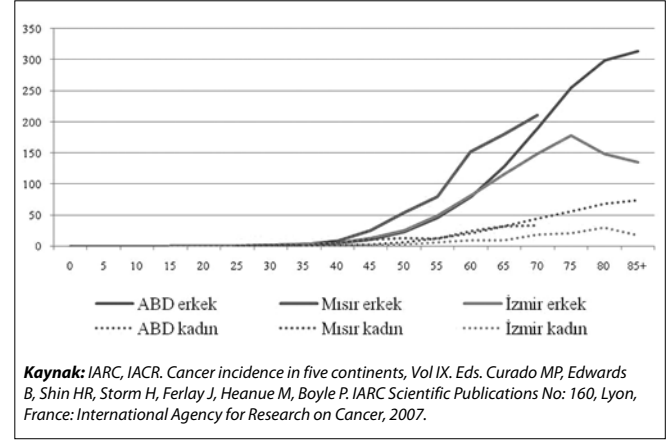
insidans hızının gözlendiği ülkeler arasındaki fark 14 kata ulaşmaktadır. Mesane kanserinin risk faktörleri arasında bulunan şistosomiyazisin endemik olduğu Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde de insidans hızı çok yüksektir (2, 3, 4). Erkeklerde en yüksek Yaşa Standardize İnsidans Hızı (YSIH, yüz binde, Dünya Standart Nüfusu)'nın gözlendiği ülkeler arasında İtalya (Napoli 47.2), İspanya (Mursia 37.6), ABD (Michigan-Detroit beyazlarda 28.8), ve Mısır (Garbiya 27.9) bulunmaktadır. Kadınlarda ise İtalya (Sondrio 10.1, Napoli 6.4), ABD (Michigan Detroit beyazlarda 7.1) ve İspanya (Tarragona 5.5) en yüksek hızların gözlendiği ülkelerdir. Mesane kanseri insidansı Orta Afrika, Güney Asya ve uzak

doğu ülkelerinde en düşük olup, YSIH erkeklerde Uganda-Kampala'da 3.0, Malezya-Sarawak'da 3.1, Hindistan-Karunagappali'de 0.2 ve Cezayir-Setif Wilaya'da 0.5 olarak bildirilmektedir (4). Şekil 1'de, GLOBOCAN 2008 verilerine göre dünyada mesane kanseri YSIH'ları sunulmuştur (3).

Ülkemizde nüfus tabanlı kanser kayıt merkezi bulunan sekiz ilin verilerine dayanarak yapılan çalışmada (5), 2006 yılında mesane kanseri YSIH'ı erkeklerde yüz binde 19.6, kadınlarda 2.5 olarak tahmin edilmiştir. Çalışmaya göre, erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türü olup, tüm kanserler içindeki payı %8.5'tir. Kadınlarda ise 13. sırada



Şekil 4. İzmir'de 1993-2008 yılları arasında mesane kanseri E/K YSİH oranları.



Şekil 5. ABD (SEER 14 kayıt merkezi 1998-2002), Mısır (Gharbiah, 1999-2002) ve İzmir'de (1998-2002) mesane kanseri yaşa özel insidans hızları.

“Ayrıca İzmir’de her iki cinsiyette 75 yaşından sonra hızların düştüğü izlenmektedir. Bu durum, İzmir ve Antalya kanser kayıt merkezlerinin verilerine dayanarak yapılan çalışmada, yaşlıların sağlık hizmetlerine ulaşmalarındaki yetersizliklere ve sağkalmı yanılığısına bağlanmıştır”

yer almaktadır. Şekil 2’de ülkemizde 2006 yılında cinsiyete göre en sık görülen kanserlerin YSİH’ları sunulmuştur.

Sekiz il verilerine göre en yüksek insidans hızlarının gözlemlendiği iller erkeklerde İzmir (24,8), Eskişehir (24,8) ve Trabzon (24,1) iken, kadınlarda Antalya (3,3), Eskişehir (2,7) ve İzmir’dir (2,5). En düşük hızlara sahip iller ise erkeklerde 15,3 ile Bursa, kadınlarda ise 1,7 ile Samsun’dur (Şekil 3) (5).

Mesane kanseri, erkeklerde kadınlara göre dört kat daha sık ortaya çıkmaktadır (2, 6). E/K insidans hızı oranı bölgelere göre farklıdır. Oran, Doğu Afrika’da 1,9:1, Kuzey Afrika’da 6,1:1, Kuzey Amerika’da 3,7:1, Doğu Asya’da 3,9:1, Batı Asya’da 5,5:1, Kuzey Avrupa’da 3,6:1 ve Güney Avrupa’da 6,3:1’dir (2). Şekil 4’te İzmir’de 1993-2008 arasındaki E/K YSİH oranları görülmektedir (7). İzmir’de gözlenen oranlar, dünyadaki oranlarla karşılaştırıldığında çok yüksektir. İnsidansının erkeklerde yüksek olması, sigara kullanımının ve mesleki risk faktörlerine maruziyetin kadınlara göre fazla olması ile açıklanmaktadır

(8, 9). Bunun yanı sıra, bazı hormonal faktörlerin de bu tablo da etkili olabileceği düşünülmektedir (10, 11). Ülkemizde sigara kullanımını özellikle erkeklerde çok yüksektir. Sıklık, Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 2006 yılında yapılan araştırmaya göre 18 yaş ve üzeri erkeklerde %51, kadınlarda %17 olarak saptanmıştır (12). Sigara ile ilişkili diğer bir kanser türü olan akciğer kanseri E/K hız oranı da İzmir’de 1993-2007 yılları için 10,3 gibi çok yüksek bir sayıdır. Sigara kullanımının yanı sıra, ülkemizde iş gücüne katılım düzeyinin erkeklerde %70,4, kadınlarda %27,4 olduğu göz önüne alınırsa, erkekler mesleki risklere kadınlardan daha fazla maruz kalmaktadır (13). Buna göre, Türkiye’de mesane kanserinin erkeklerde kadınlara oranla yaygın görülmesinden büyük ölçüde bu iki faktörün sorumlu olduğu söylenebilir de, gerçek durumun ortaya konulabilmesi için ileri epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

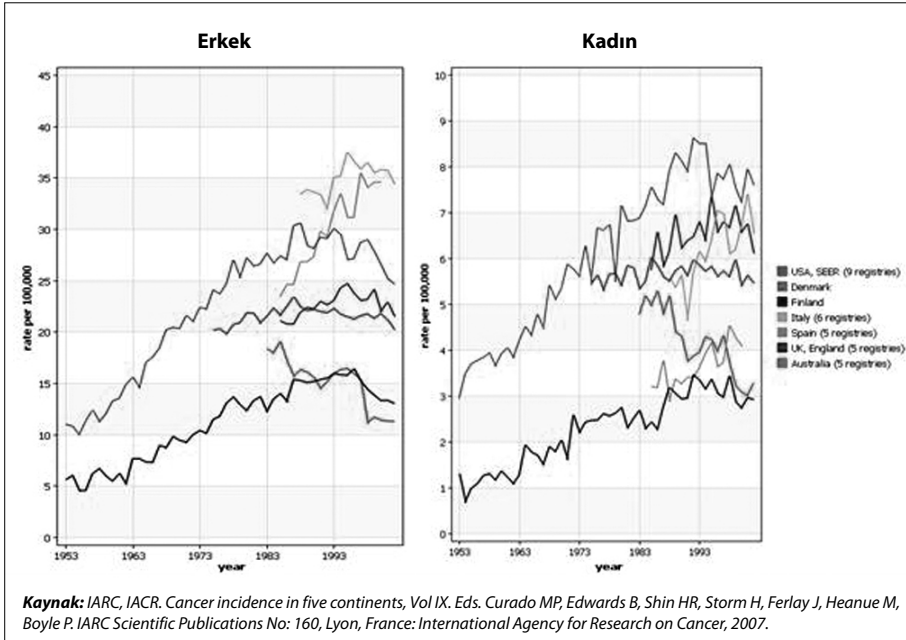
Mesane kanseri genellikle orta veya ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık %90’ı 60 yaş ve üstünde olup, 35 yaşın altında nadirdir. ABD’de ortalama tanı konulma yaşı 72 olarak bildirilmiştir (14). Değişici hücreli mesane kanseri olgularının baskın olduğu bölgelerde insidans ileri yaşlarda yükselirken, şistosomiyazise bağlı olarak gelişen kanserler daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Şekil 5’te, ABD (SEER 14, 1998-2008) ve İzmir (1998-2002) ile karşılaştırıldığında, şistosomiyazisin endemik olduğu Mısır’da (Gharbiah, 1999-2002) özellikle erkeklerde 40 yaşından sonra insidans hızla yükseldiği görülmektedir (4). Ayrıca İzmir’de her iki cinsiyette 75 yaşından sonra hızların düştüğü izlenmektedir. Bu durum, İzmir ve Antalya kanser kayıt merkezlerinin verilerine dayanarak yapılan çalışmada, yaşlıların sağlık hizmetlerine ulaşmalarındaki yetersizliklere ve sağkalmı yanılığısına bağlanmıştır (15).

Mesane kanseri, beyaz ırkta siyahlara göre daha sık ortaya çıkmaktadır. ABD’de, 2004-2008 yılları arasında, insidans hızının beyaz erkeklerde yüz binde 41, beyaz kadınlarda 10 iken; siyah erkeklerde 22, siyah kadınlarda 8 olduğu bildirilmiştir (16).

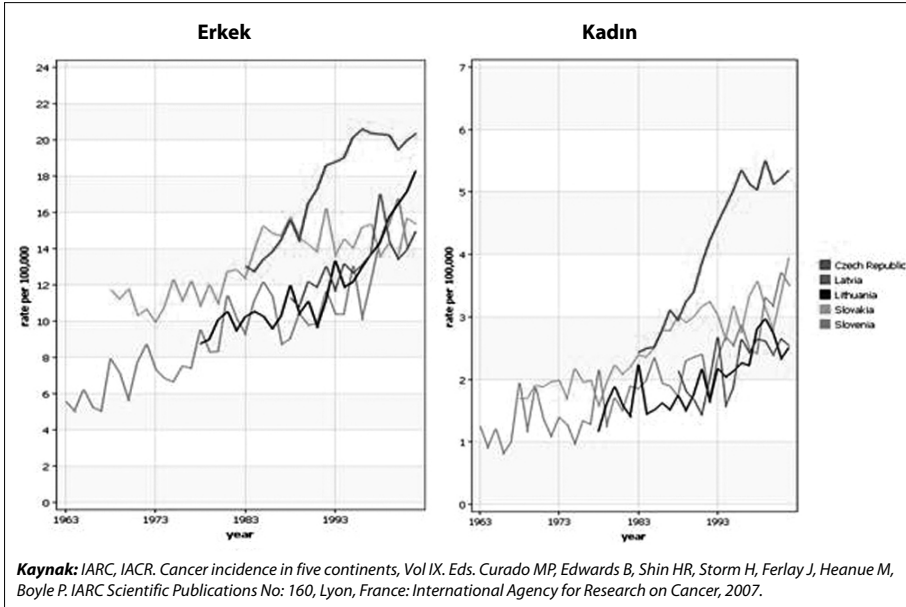
Çoğu Avrupa ülkesinde ve ABD’de 1990’lı yıllardan bu yana mesane kanseri insidansında düşüş yaşanmaktadır. Şekil 6’da görüldüğü gibi, Avustralya’da bu düşüş her iki cinsiyette 1980’li yıllarda başlamıştır. Dünya’da erkeklerdeki en yüksek hızların gözlemlendiği İtalya’da da son yıllarda azalma görüldükçe, hızlar İspanya’da yükselmeye devam etmektedir (4). Gelişmiş ülkelerde izlenen bu düşüş, akciğer kanserinde olduğu gibi büyük ölçüde sigara kontrol politikalarının etkin bir biçimde uygulanmasına ve mesleki risk faktörlerinin azaltılmasına bağlanmaktadır (3).

Gelişmiş ülkelerin aksine, gelişmekte olan ülkelerde mesane kanseri insidans hızları gittikçe artmaktadır. Şekil 7’de bazı doğu Avrupa ülkelerindeki insidans trendi görülmektedir (4).

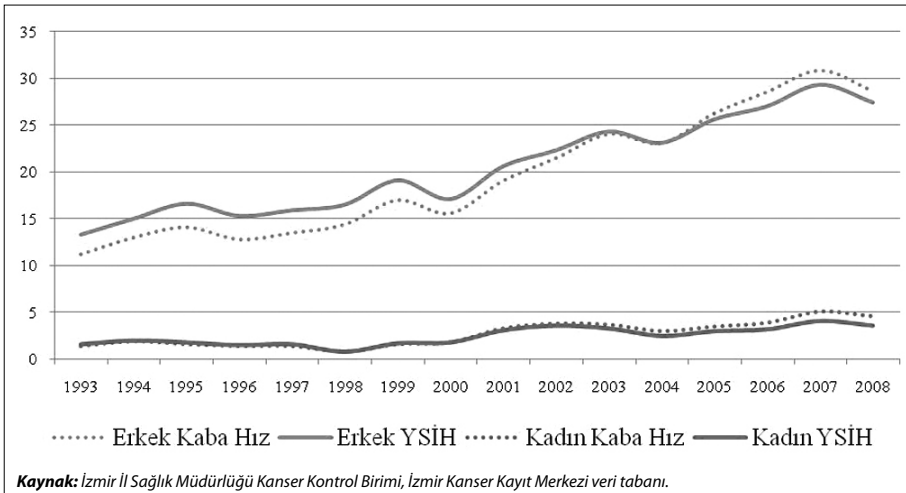
“Ölüm kayıtlarının nicelik ve nitelik açısından yetersizliğinin yanı sıra mevcut kayıtlara da ulaşamaması, ülkemizde kanser kontrol politikalarına temel oluşturması gereken mortalite hızlarının hesaplanamaması anlamına gelmektedir.”



Şekil 6. Bazı gelişmiş ülkelerde 1953-1993 yılları arasında mesane kanseri YSIH'ları.



Şekil 7. Bazı gelişmekte olan ülkelerde 1963-1993 yılları arasında mesane kanseri YSIH'ları.



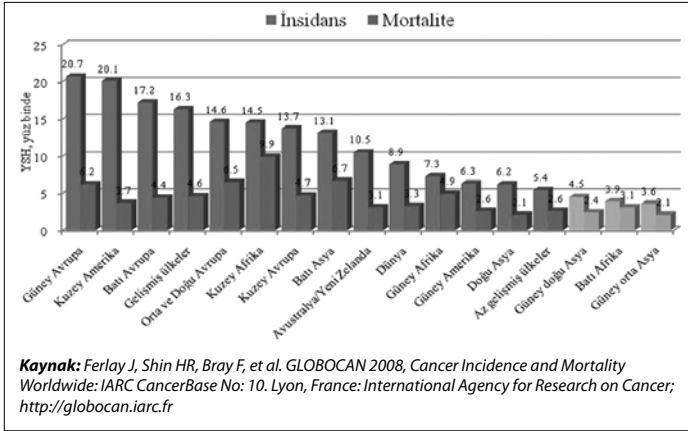
Şekil 8. İzmir'de 1993-2008 yılları arasında cinsiyete göre mesane kanseri insidans hızları trendi.

Ülkemizde geçerli ve güvenilir kanser istatistiklerinin tutulduğu İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin verilerine göre, İzmir'de 1993 yılından bu yana özellikle erkeklerde mesane kanseri insidans hızı çok yükselmiştir (17). Şekil 8'de görüldüğü gibi YSIH erkeklerde 1993'de yüz binde 13.3 iken, 2008'de 27.4'e ulaşmıştır. Kadınlarda aynı yıllardaki hızlar sırasıyla 1.6 ve 3.6'dır (7).

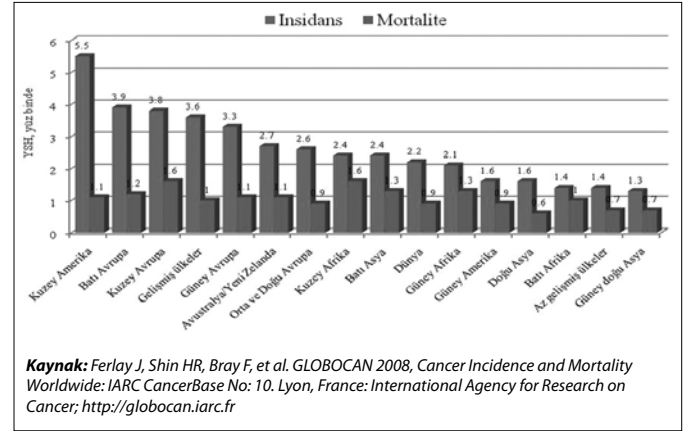
Mortalite ve sağkalım

Mesane kanserine bağlı ölümler, kanser nedenli ölümlerin büyük bölümünü oluşturmaktadır. Dünyada erkeklerde en yüksek mortalite hızı (yüz binde 16.3) Mısır'da gözlenmektedir. Bu hız, Avrupa'daki en yüksek hızların iki (İspanya'da 8.3, Polonya'da 8.0), ABD'deki hızların ise dört katıdır (2). Mısır'da insidans hızının çok yüksek olmasına bağlı olarak, yüksek mortalite hızı bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Ancak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında hemen her alanda gelişmiş ülke/bölgelerin lehine olan farklılıklar, kanser mortalitesinde de belirgindir. Kanser oluşumunda, tanı konulmasında ve tedavisinde temel belirleyici olan olumsuz sosyoekonomik yaşam koşulları, yoksul ülkelerde hastalarının yaşam süresinin kısa olmasının başlıca nedenidir (18, 19). Başka bir ifade ile, gelişmekte olan ülkelerde insidans hızları düşük olmasına karşın, mortalite hızları çok yüksektir. Şekil 9 ve 10'da görüldüğü gibi, Kuzey Amerika gibi gelişmiş bölgelerde YSIH yüksek iken, Yaşa Standardize Mortalite Hızı (YSMH) gelişmekte olan ülkelere göre çok düşüktür (Mortalite:Insidans (M:I) oranı erkeklerde 5.4, kadınlarda 5.0). Örneğin Kuzey Afrika'da mortalite hızları erkeklerde yüz binde 9.9, kadınlarda 1.6 olup, M:I oranı her iki cinsiyet için de 1.5'tir (2).

Türkiye'de ölüm kayıt sisteminden tam ve doğru veri elde edilememesi nedeniyle, diğer kanserlerde olduğu gibi mesane kanseri için de gerçeği yansıtan mortalite hızları hesaplanamamaktadır. Ülkemizde, Avrupa Birliği'ne uyum çalışmaları kapsamında, 2009 yılından bu yana yeni ölüm bildirim sistemi uygulanmaya başlamıştır. Yeni sistemde üretilmiş herhangi bir mortalite verisi henüz yayımlanmış olmakla birlikte, sistemin İzmir İli örneğinde değerlendirildiği bir çalışmada önemli yapısal ve işleyiş sorunlarının bulunduğu ve yetersiz kalitede veri üretildiği ortaya konmuştur (20). Ölüm kayıtlarının nicelik ve nitelik açısından yetersizliğinin yanı sıra mevcut kayıtlara da ulaşamaması, ülkemizde kanser kontrol politikalarına temel oluşturması gereken



Şekil 9. Erkeklerde mesane kanseri yaşa standardize insidans ve mortalite hızları.

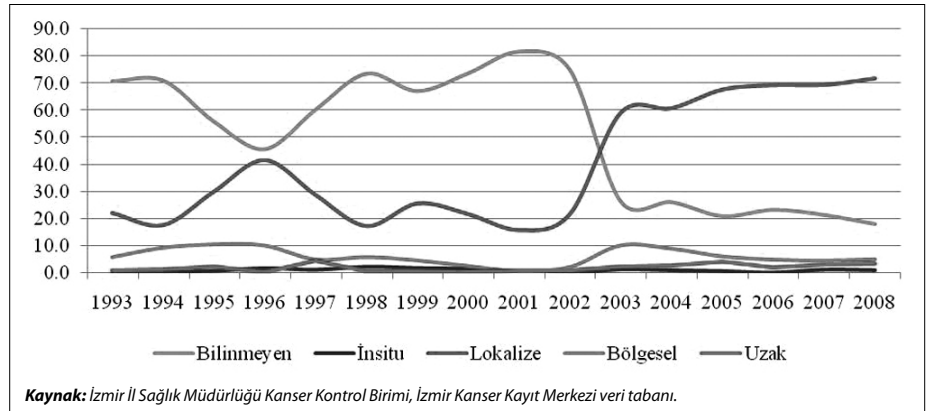


Şekil 10. Kadınlarda mesane kanseri yaşa standardize insidans ve mortalite hızları.

mortalite hızlarının hesaplanamaması anlamına gelmektedir. Mesane kanseri için sunulabilecek tek mortalite verisi, GLOBOCAN 2008'de erkekler için hesaplanan hızlardır. Buna göre, ülkemizde mesane kanseri erkeklerde en fazla ölüme neden olan beşinci kanser türü olup, YSMH yüz binde 8.5'tir. Kadınlarda ise en fazla öldüren ilk 22 kanser arasında yer almamaktadır (2). GLOBOCAN insidans hızı tahminleri, İzmir Kanser Kayıt Merkezi'nin verilerine dayanarak yapılmasına karşın, mortalite hızının tahmininde kullanılacak gerçek bir veri kaynağı söz konusu değildir. Bu nedenle GLOBOCAN'da Türkiye için sunulan mortalite hızları, insidans hızlarından ve sosyodemografik bazı girdilerden yararlanılarak tahmin edildiği için geçerliliği çok düşüktür.

Gelişmiş ülkelerde, mesane kanseri insidans hızlarının yanı sıra mortalite hızları da son yıllarda azalmaktadır. ABD'de 1969-1990 döneminde her iki cinsiyette insidans hızları artarken, mortalite hızlarında özellikle erkeklerde düşme gözlenmiş; 1997-2006 döneminde ise erkeklerde sabit kalan hızlar kadınlarda düşmüştür (21, 22). Pek çok Avrupa ülkesinde 1990'lı yıllara kadar erkeklerde yüz binde 7.0, kadınlarda 1.5 olarak sabit kalan mortalite hızları, bu yıllardan sonra düşmeye başlamış ve erkeklerde 6.0, kadınlarda 1.3 düzeyine gerilemiştir. Ancak Polonya (her iki cins), Romanya (erkek) ve Danimarka (kadın) gibi ülkelerde mortalite hızları yükselmeye devam etmiştir (23).

“İzmir’de 1995-1997 yılları arasında mesane kanseri beş yıllık rölatif sağkalım hızı erkeklerde %69, kadınlarda %72’dir.”



Şekil 11. İzmir’de 1993-2008 yılları arasında mesane kanseri olgularının tanındaki evrelere göre dağılımı.

Kanser hastalarının sağkalım süresinde, hastalığın tanı sırasındaki evresi önemlidir. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü SEER’in 1988-2001 verilerine göre mesane kanserinin beş yıllık sağkalım hızı tanı evresi sıfır (in-situ) olan hastalarda %98, Evre I’de %88, Evre II’de %63, Evre III’de %46 ve Evre IV’de %15 olarak hesaplanmıştır (16). İzmir’de ise beş yıllık sağkalım hızının lokalize evrede tanı alan hastalar için 61.3, bölgesel evrede 34.8 ve uzak evre tanı alan hastalarda 16.4 olduğu bildirilmiştir (24). Gelişmiş ülkelerde hastaların erken evrede yakalanma olasılığı yüksektir. ABD’de 2001-2007 yılları arasında mesane kanseri olgularının yarısı (%51) insitu evrede tanı alırken (16), İzmir’de bu düzey çok düşüktür (Şekil 11). İzmir’de meme, kolorektal ve serviks kanserleri için erken evrede tanı alma düzeyinin yükseldiğinin bildirilmesine karşın (25), lokalize evre mesane kanserinde 2003 yılından bu yana izlenen artışın evresi bilinmeyen olguların düzeyindeki düşüşe bağlı olduğu görülmektedir.

Mesane kanseri sağkalım hızı cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Beş yıllık sağkalım hızı Avrupa’da erkeklerde %70, kadınlarda %67 (1990-94) iken, ABD’de erkeklerde %80, kadınlarda %73 olarak bildirilmiştir. Sağkalım süresinin erkeklerde kadınlara

göre daha iyi olması bazı çalışmalarda erkeklerde hastalığın daha erken evrede yakalanmasıyla açıklanırken (26), bazı çalışmalardan elde edilen bulgular evreye göre ayarlanmış sağkalım hızları için de durumun değişmediğine, erken evrede yakalansa bile sağkalım açısından kadınların daha dezavantajlı olabileceğine işaret etmektedir (27). Türkiye’den verilebilecek tek nüfus tabanlı sağkalım çalışması ise yine İzmir Kanser Kayıt Merkezi tarafından uluslararası bir proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre İzmir’de 1995-1997 yılları arasında mesane kanseri beş yıllık rölatif sağkalım hızı erkeklerde %69, kadınlarda %72’dir (28).

Histolojik tipler

Mesane kanserlerinin histolojik tiplerinin dağılımı, maruz kalınan risk faktörlerine bağlı olarak bölgelere göre farklılık göstermektedir. En yaygın histolojik tip değişici hücreli karsinom olup, dünyadaki tüm olgularının %90’ını oluşturmaktadır (6). Batılı ülkelerde sigara kullanımı ve mesleki risk faktörleri nedeni ile değişici hücreli karsinomlar çok yaygındır. Örneğin Kuzey Amerika’da, Avrupa’da ve Avustralya’da olguların %92-99’u değişici hücreli karsinom iken, Güneydoğu Asya’da

“Mesane kanseri riski, sigarayı bıraktıktan 1-4 yıl sonra %30, 25 yıl sonra %60 azalmaktadır (43). Halen sigara içen kişilerin sigarayı bıraktıkları takdirde mesane kanseri vakalarının erkeklerde %42’sinin, kadınlarda %13’ünün önlenilebileceği bildirilmektedir.”

%70-80’i, Afrika’nın bazı bölgelerinde ise olguların %50’den daha azı bu histolojik tiptedir. (29). Şistosoma enfeksiyonunun endemik olduğu bazı Orta Doğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde ise yassı hücreli karsinomların sıklığı çok yüksektir (%75) (30). Bununla birlikte, Mısır’da şistosomiyazisin kontrolü ve sigara içme prevalansındaki artışa bağlı olarak, son yıllarda yassı hücreli karsinomların sıklığı azalırken, değişici hücreli karsinomların sıklığının arttığı bildirilmektedir (31). Yassı hücreli karsinomlar dünyadaki tüm mesane kanseri olgularının %8’ini oluşturmaktadır. Bu histolojik tiplerin dışında olguların küçük bir bölümünü adenokarsinom ve küçük hücreli karsinom gibi diğer tipler oluşturmaktadır (6).

Ülkemizdeki sekiz kanser kayıt merkezinin verilerine göre, 2006 yılında ortaya çıkan mesane kanserleri arasında histolojik tipi bilinmeyen olgular (%9.2) dışlandığında, %95.9 değişici hücreli karsinom, %1.5 yassı hücreli karsinom ve %2.6 diğer histolojik tipler şeklinde dağılım göstermektedir (5). İzmir’de ise 2004-2008 arasında olguların %96.3’ü değişici hücreli karsinom, %1.1’i yassı hücreli karsinom ve %2.5’i diğer histolojik tipteki kanserlerdir (7). Histolojik tip açısından ülkemizdeki durum batılı ülkelerle benzerlik göstermektedir.

Risk faktörleri

Mesane kanserinin gelişiminde sosyal, çevresel, mesleki ve genetik faktörler, beslenme alışkanlıkları gibi birçok risk faktörünün rolü vardır. Bu bölümde mesane kanseri etiyolojisinde üzerinde en çok durulan etmenler tartışılacaktır.

a. Sigara

Sigara içenlerde mesane kanseri gelişme riski, içmeyenlerle karşılaştırıldığında 3-4 kat daha fazladır (32, 33). Pakistan’da, sigara

kullanımı ile rölatif riskin 19.526’a kadar yükseldiği belirlenmiştir (34). Risk, sigara sayısı, içilen süre ve dumanın inhalasyon miktarıyla korelasyon göstermektedir. İspanya’da hiç sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında mesane kanseri riskinin halen sigara içen erkeklerde 7.4, kadınlarda 5.1; eskiden içici olan erkeklerde 3.8, kadınlarda 1.8 kat arttığı saptanmıştır (35). Sigaraya atfedilen mesane kanseri olguları, İngiltere’de erkeklerde yaklaşık %80, kadınlarda %30, ABD’de sırasıyla %50, %30, İtalya’da %70, %30 ve Mısır’da (Alexandria) erkeklerde yaklaşık %70 olarak hesaplanmıştır (21). Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda da sigara kullanımının mesane kanserinin gelişiminde önemli rolü olduğu bildirilmiştir (36, 37, 38). Erkeklerdeki mesane kanserlerinin İzmir’de %52’si, Türkiye’de ise %40’ı sigaraya atfedilmektedir (39).

Bazı çalışmalarda siyah tütün tüketiminin, açık renkli tütün ile karşılaştırıldığında hastalık riskini 2-3 kat daha çok artırdığı belirlenmiştir (40,41,42).

Mesane kanseri riski, sigarayı bıraktıktan 1-4 yıl sonra %30, 25 yıl sonra %60 azalmaktadır (43). Halen sigara içen kişilerin sigarayı bıraktıkları takdirde mesane kanseri vakalarının erkeklerde %42’sinin, kadınlarda %13’ünün önlenilebileceği bildirilmektedir (35).

b. Mesleki faktörler

Mesane kanserlerinin %5-25’inin iş yerinde karsinojenlere maruziyet sonucu gelişmektedir (44). Özellikle kimya sanayi, petrol, baskı, demir ve alüminyum işlemeçiliği, endüstriyel boyama işçileri, etyolojide önemli rol oynayan aromatik aminlere maruz kalan risk altındaki grubu oluşturmaktadır. Spesifik mesleki karsinojenler arasında benzidin, beta naftilamin ve 4-aminobifenil bulunmaktadır. Bir olgu kontrol çalışmasında, riskin garson ve barmenlerde 2.87, tıp ve sağlık ile ilişkili mesleklerde 2.17, tarımsal, çiftlik hayvanları ve hayvanlara özgü ürünlerin üretiminde 1.90, elektrik montajı, kurulumu ve onarımında 1.69 ve iletişim ile ilgili işlerde 1.74 kat arttığı belirlenmiştir. Ayrıca garson ve barmenler dışında, yukarıda söz edilen meslek gruplarında on yıldan uzun süre çalışanlarda riskin önemli ölçüde yükseldiği bildirilmiştir (45). İzmir’de, petro-kimya ve lastik endüstrisinde (OR 2.58) ve deri endüstrisinde (OR 3.8) çalışan erkeklerde riskin yüksek olduğu (46). İstanbul’da ise, mesane kanseri hastalarının yaklaşık yarısının (%49) boya, metal, tekstil ve lastik gibi iş kollarında çalıştığı belirlenmiştir (47). Bu durum, özellikle erkeklerde sigara kullanımının ve mesleki maruziyetlerin

önlenmesinin kanser kontrolü açısından öncelikli olduğunu yansıtmaktadır.

c. Beslenme ile ilişkili faktörler

Bazı besin maddelerinin tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Ancak, bu çalışmalar görece olarak dar kapsamlı olup, toplam enerji miktarı ile makro ve mikro besin maddelerinin değerlendirilebilmesine olanak sağlamamaktadır (48).

Sebze ve meyveden zengin diyetin mesane kanseri için koruyucu bir faktör olduğu bildirilmektedir. Bir meta analizde, rölatif riskin düşük meyve tüketiminde 1.40, düşük sebze tüketiminde 1.16, yağdan zengin beslenme durumunda 1.37 olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada et, retinol ve beta-karoten tüketimi ile mesane kanseri riski arasında ilişki bulunmamıştır (49). Sırbistan’da, karaciğer, domuz eti ve yumurta ve turşu tüketiminin riski artırdığı; lahanaya, havuç, mandalina gibi sebze ve meyvelerin ise koruyucu olduğu belirlenmiştir (50).

Kırmızı et ve hayvanlarda kanser yaptığı bilinen N-Nitrozaminlerin başlıca kaynağı olan domuz eti tüketimi ile mesane kanseri arasındaki ilişki ile ilgili tutarlı olmayan sonuçlar bildirilmiştir (51, 52, 53, 54).

Kahve tüketimi ile mesane kanseri riski arasındaki ilişki de tam olarak açık değildir (29). Bir meta analizde kahve içen erkeklerde içmeyenlere göre risk 1.26 kat artarken, kadınlarda kahve tüketiminin risk ile ilişkili olmadığı bildirilmiş, kadın ve erkekler için kombine risk ise 1.18 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, çay ve alkol tüketimi ile mesane kanseri riski arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (55, 56). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise tüketilen miktarla orantılı olarak kahve ve alkolün riski artırdığı belirlenmiştir (38).

Epidemiyolojik çalışmalarda sakarin gibi yapay tatlandırıcıların mesane kanserinin gelişiminde etkili olmadığı bildirilmesine karşın (21), ülkemizde yapılan bir çalışmada iki değişken arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmektedir (38).

d. Sıvı alımı ve içme suyu kaynakları

Yüksek miktarlardaki sıvı alımının idrardaki metabolitleri sulandırdığı ve idrara çıkma sıklığını artırdığı için mesane epitelinin karsinojenlerle temasını önlediği ve böylelikle kansere karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir (21, 57, 58, 59). Bu bulgularla tutarlı

“Çalışmalar, muhtemelen gebelikteki hormonal değişimlere bağlı olarak, doğum yapmış kadınların hiç yapmamışlara göre daha düşük riske sahip olduğunu ve riskin doğum sayısının artışıyla azaldığını göstermektedir.”

olmayan sonuçların elde edildiği çalışmalar da bulunmaktadır (60, 61).

Mesane kanserinin etiolojisinde içme suyunun niteliği önemlidir. İçme suyunun dezenfeksiyon amacıyla klorlanmasının riski artırdığına ilişkin bulgular elde edilmiştir (60, 61, 62, 63, 64). Ayrıca Arjantin, Şili ve Tayvan’da içme suyundaki yüksek arsenik konsantrasyonu ile mesane kanseri insidansının arttığı yönünde bulgular elde edilmiştir (65, 66, 67).

e. Üriner sistem hastalıkları

Üriner sistem enfeksiyonları ve taşları ile kalıcı katater uygulaması, mesane epitelinde irritasyona neden olabileceği için mesane kanseri riskini artırabileceği bildirilmektedir. ABD’de, üriner sistem enfeksiyonu öyküsü olan kişilerde, özellikle üç ve daha fazla enfeksiyon durumunda mesane kanseri riskinin iki kat arttığı belirlenmiştir. Ayrıca böbrek taşları riski etkilemezken, üriner sistem taşlarının anlamlı olarak yükselttiği bildirilmiştir (RR= 1.8) (68).

Squamöz hücreli mesane kanseri, çok uzun yıllardır pek çok çalışmanın sonucu olarak şistosoma hematobium enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir. Dünyada 75 ülkede endemik durumda bulunan enfeksiyon özellikle

Orta Doğu ve Afrika’nın bazı kesimlerinde yaygın olup, Mısır’da toplumun %60’ı risk altındadır (69). Parazit ile ilişkili mesane kanserleri tarım alanlarında daha fazla çalışmaları nedeni ile özellikle erkekleri etkilemektedir (70, 71).

f. İlaç kullanımı

Fenasetin (anilin boyalarına kimyasal yapı açısından benzerlik gösterir) içeren analjezik preparatlarından on yıllık süre içinde 5-15 kg tüketilmesi mesanenin değişici hücreli karsinomu ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın fenasetinin en önemli metaboliti olan asetaminofen (parasetamol) kullanımının riski artırmadığı saptanmıştır (72, 73). Siklofosomid tedavisi almış hastalarda mesane kanseri riski yaklaşık 9 kat artmasına karşın, olgu-kontrollü epidemiyolojik çalışmalarla bu ilişki gösterilememiştir (51)

g. Diğer

Cinsiyet: Mesane kanserinin erkeklerde kadınlardan 3-4 kat fazla görülmesi, risk faktörlerine maruziyetteki farklılıkların yanı sıra, hormonal faktörlerle ilişkilendirilebilir. Çalışmalar, muhtemelen gebelikteki hormonal değişimlere bağlı olarak, doğum yapmış kadınların hiç yapmamışlara göre daha düşük riske sahip olduğunu ve riskin doğum sayısının artışıyla azaldığını göstermektedir (10,11,74,75,76).

Aile öyküsü: Mesane kanserli hastaların birinci derece akrabalarında mesane kanseri gelişme riski, ailede bu hastalığa yakalanmış kişi bulunmayanlarla karşılaştırıldığında iki kat fazladır. İndeks olgu genç yaşta olduğu zaman riskin daha da arttığı bildirilmektedir (21)

Genetik Yatkınlık: Mesane kanserinin gelişmesine yol açan genetik olayların niteliği tam olarak aydınlatılamamakla birlikte,

çok sayıda onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin çeşitli seviyelerdeki mutasyonlarının önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, GSTM1 null ve spesifik GSTP1 genotipinin mesane kanserinin gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir (77).

Saç boyaları: Mesane kanseri etiolojisinde saç boyalarının rolü konusunda gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bir çalışmada, ayda bir kez saçını boyayan kadınların boyamayanlara göre 2.1 kat fazla mesane kanseri riski olduğu bildirilmesine karşın (78), American Cancer Society Cancer Prevention Study II çalışmasında, 20 yıldır boyayan kadınlar da dahi mesane kanseri ölümleri ile ilişki bulunmamıştır (79). Başka bir çalışmada ise saç boyama ile mesane kanser arasında ilişki saptanmamakla birlikte, eğitilmiş kadınlarda kalıcı boya kullanımı ile ilişki ve gen çevre etkileşimi belirlenmiştir (80).

Radyoterapi: Radyoterapinin mesane kanseri etiolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir. Bir olgu-kontrol çalışmasında radyoterapi veya kemoterapi uygulanan over kanserli hastaların, cerrahi yöntemlerle tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında mesane kanseri riskinin yüksek olduğu, radyoterapi ve kemoterapiyi birlikte alanlarda riskin daha da arttığı saptanmıştır (81).

Sonuç

Mesane kanseri, dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mesane kanserinin kontrol edilebilmesi için, hastalığın ortaya çıkmasına neden olan risk faktörlerine maruziyetin önlenmesi ve erken tanı/tedavi olanaklarının sağlanması gereklidir. Sosyo-ekonomik ve çevresel risk faktörleri değiştirilebilir faktörlerdir. Sigara kullanımı ve mesleki maruziyetlerin kontrol edilmesi ile özellikle erkeklerde görülen mesane kanserleri önemli ölçüde azaltılabilir.

Kaynaklar

1. Malats N. Genetic epidemiology of bladder cancer: scaling up in the identification of low-penetrance genetic markers of bladder cancer risk and progression. Scand J Urol Nephrol 2008; 42 (218): 131-40.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No: 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; <http://globocan.iarc.fr>, Erişim Tarihi: 10.02.2012

3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics, CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
4. IARC, IACR. Cancer incidence in five continents, Vol IX. Eds. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. IARC Scientific Publications No: 160, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2007.
5. Eser S, Yakut C, Özdemir R, et al. Cancer Incidence Rates in Turkey in 2006: A Detailed RegistryBased Estimation. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2010; 11:1731-39

6. Vikram R, Sandler CM, Ng CS. Imaging and staging of transitional cell carcinoma: Part 1, Lower urinary tract. AJR:192, June 2009, 1481-88.
7. İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Kanser Kontrol Birimi, İzmir Kanser Kayıt Merkezi veri tabanı.
8. Paneau C, Schaffer P, Bollack C. Epidemiology of bladder cancer. Ann Urol (Paris) 1992; 26: 281-93.
9. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. Int J Cancer 1989; 44: 605-10.

10. Cantor KP, Lynch CF, and Johnson D. Bladder cancer, parity, and age at first birth. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 57-62.
11. Dietrich K, Demidenko E, Schned A, et al. Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: A case-control study and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2001; 47: 592-99.
12. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Küresel Yetişkin Tütün Araştırması Türkiye Raporu 2010. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 803, Sayfa:16.
13. TÜİK, Hanehalkı İşgücü İstatistikleri http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?tb_id=25&ust_id=8 Erişim Tarihi 16.03.2012.
14. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, et al. Cancer Survival and Incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *The Oncologist*, 2003; 8: 541-52.
15. Eser S, Karakılıç H, Özdemir R. Yaşa özel kanser insidans hızları ileri yaşlarda neden düşüyor? Kohort etkisi mi, sağlıkım yanlılığı mı, yoksa yaşlıların uygun sağlık hizmetine ulaşmasındaki sorunun göstergesi mi? *Turkish Journal of Public Health*, 2010; 8(3): 153-64.
16. National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results. <http://seer.cancer.gov/> Erişim Tarihi: 01.03.2012.
17. Eser S, Zorlu F, Divtik RT, Çal C, et al. Incidence and epidemiological features of cancers of the genitourinary tract in Izmir between 1993-2002 *Asian Pacific J Cancer Prev*, 10, 491-96.
18. Vinnakota S, Lam NSN. Socioeconomic inequality of cancer mortality in the United States: a spatial data mining approach *International Journal of Health Geographics* 2006, 5:9, 1-12.
19. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer *Environmental Health* 2011, 10 (Suppl 1): 2-7.
20. Özdemir R. Türkiye'de 2009 yılından itibaren uygulanmaya başlayan yeni ölüm bildirim sisteminin İzmir İli örneğinde değerlendirilmesi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD Doktora Tezi, İzmir, 2012.
21. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer, *European Journal of Cancer Prevention* 2001; 10: 7-14.
22. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, et al. Mechanisms of Disease: the epidemiology of bladder cancer, *Nature Reviews Urology*, June 2006; 3: 327-40.
23. Grasso M. Bladder cancer: A major public health issue, *European Urology Supplements* 2008; 7: 510-15.
24. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study, www.thelancet.com/oncology, Published Online December 10, 2009: 1-9.
25. Eser S, Marshall S, Özdemir R, et al. Kanser hastalıklarının erken tanısında gelişme var mı?: İzmir Kanser Kayıt Merkezi verilerine dayanarak yapılan bir değerlendirme (Sözel sunum) 14. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi, Trabzon, 3-7 Kasım 2011.
26. Sant M, Aareleid T, Berrino F, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 results and commentary. *Ann Urol* 2003;14 (Suppl 5): v61-118.
27. Mungan NA, Aben KK, Schoenberg MP, et al. Gender differences in stage-adjusted bladder cancer survival *Urology* June 2000; 55 (6): 876-80.
28. Eser S. Cancer survival in Izmir, Turkey 1995-1997. In *Cancer survival in Africa, Asia, and the Caribbean and Central America*. Eds. Sankaranarayanan R, Swaminathan R. International Agency for Research on Cancer Scientific Publication No: 162, Lyon, 2011: 237-42.
29. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer *Nature Clinical Practice urology*, April 2007; 4 (4): 205-17.
30. Johansson SL, Cohen SM. Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin Surg Oncol*. Sep-Oct 1997;13(5): 291-8.
31. Zaghloul MS, Nouh A, Moneer M, et al. A Time-Trend in Epidemiological and Pathological Features of Schistosoma-Associated Bladder Cancer *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* June 2008; 20(2): 168-74.
32. Sengupta N. Cancers of the bladder perspectives in public health, September 2004; 124 (5): 228-29.
33. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 2000; 89: 630-39.
34. Ahmad MR, Pervaiz MK. Risk factors of urinary bladder cancer in Peshawar region of Khyber Puktoonkhawaj. *Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22(1): 160-63.
35. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M et al. Smoking and bladder cancer in Spain: Effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1348-54.
36. Demirel F, Cakan M, Yalçinkaya F, et al. The association between personal habits and bladder cancer in Turkey *International Urology and Nephrology* 2008; 40 (3): 643-47.
37. Gümüş B, Aras O, Ateşçi Y.Z, Müezzinoğlu T. Aetiological factors of bladder Cancer in the Aegean Region of Turkey between the years 1985-1996: *International Urology and Nephrology*, 1999; 31(2): 197-202.
38. Akdaş A, Kirkali Z, Bilir N. Epidemiological case-control study on the etiology of bladder cancer in Turkey. *Eur Urol*. 1990; 17(1): 23-6.
39. Eser S, P. Pisani. Tobacco Related Cancers in Turkey and Izmir, 28th Annual Meeting of the International Association of Cancer Registries, Cancer and Environment, Goiania-Goias, Brezilya, 7-10 Ekim 2006.
40. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males: Increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989; 44: 605-10.
41. Vineis P, Esteve J, Hartge P, et al. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res* 1988 48: 3849-52.
42. Benhamou S, Sancho-Garnier H. Black and blond tobacco and cancer: a review. *International Symposium on Cofactor Interactions and Cancer Prevention*; Nice, France; March 17-19, 1993; in the section on Avoidable Risk Factors. <http://www.cancerprev.org/Journal/Issues/17/1/43/1431> Erişim Tarihi 01.03.2012.
43. Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patient's death. *World J Urol* 2007; 25: 285-95.
44. Olfert SM, Felkner SA, Delclos GL. An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J* 2006; 99: 1256-63.
45. Cassidy A, Wang W, Wu X, Lin J. Risk of urinary bladder cancer: a case-control analysis of industry and occupation, *BMC Cancer* 2009; 9: 443.
46. G. Gursoy, G. Ergor, S. Eser. Evaluation of the Association Between Bladder Cancer Risk and Industry Type in Izmir, Turkey, The 32nd Annual Meeting of International association of Cancer Registries, 12-14 October 2010, Yokohama, Japan
47. Yarış F, Sabuncu HH. Mesane kanserinde etiyolojik faktörler. *Türk Aile Hek Derg* 2002; 6(2): 63-8.
48. Lotan Y, Svatek RS, Malats N. Screening for bladder cancer: a perspective. *World J Urol* 2008; 26: 13-18
49. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am J Epidemiol*. Apr 2000; 151(7): 693-702.
50. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Dokic M. Diet and bladder cancer: A case-control study *International Urology and Nephrology*, 2005; 37: 283-89.
51. Villares da Costa LA, Wroclawski ML, Machado MT, et al. Non-occupational risk factors for bladder cancer einstein. 2008; 6(4):507-10.
52. Michaud DS, Holick CN, Giovannucci E, Stampfer MJ. Meat intake and bladder cancer risk in 2 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(5): 1177-83
53. Ferrucci LM, Sinha R, Ward MH, et al. Meat and components of meat and the risk of bladder cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4345-53.
54. Jakszyn PG, Gonzalez CA, Barroso LL, et al. Red meat, dietary nitrosamines and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* Published OnlineFirst January 14, 2011.
55. Zeegers MPA, Tan FES, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 2001; 30(2): 353-62.
56. Pelucchi C, Galeone C, Tramacere I, et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis, *Ann Oncol*, First published online: October 29 2011 <http://annonc.oxfordjournals.org/content/early/2011/10/28/annonc.mdr460>. abstract
57. Dominique S. Michaud DS, Spiegelman D, et al. Fluid intake and the risk of bladder cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340:1390-97
58. Zhou J, Smith S, Giovannucci E, Michaud DS. Reexamination of total fluid intake and bladder cancer in the Health Professionals Follow-Up Study Cohort Am. J. Epidemiol. (2012) First published online: February 21, 2012 <http://aje.oxfordjournals.org/content/early/2012/02/21/aje.kwr359.abstract>
59. Jiang X, Castela JE, Groshen S, et al. Water intake and bladder cancer risk in Los Angeles County. *Int J Cancer*. 2008 Oct 1;123(7): 1649-56.
60. Martha L. Slatery 1,2,, Dee W. West, Linda M. Robison Fluid intake and bladder cancer in UTAH *International Journal of Cancer*, July 1988; 42 (1): 17-22.
61. Wilkens LR, Kadir MM, Kolonel LN, et al. Risk factors for lower urinary tract cancer: the role of total fluid consumption, nitrites and nitrosamines, and selected foods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996; 5: 161-6.
62. King WD, Marrett LD. Case-control study of bladder cancer and chlorination by-products in treated water (Ontario, Canada) *Cancer Causes and Control* Vol.7, No.6, 596-604.
63. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, et al. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 218.

64. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, et al. Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165 (2): 148-56.
65. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996; 7: 117-24.
66. Smith AH, Goycolea M, Haque R, Biggs ML. Marked increase in bladder and lung cancer mortality in a region of Northern Chile due to arsenic in drinking water. *Am J Epidemiol*, 1998; 147: 660-69.
67. Chiou HY, Chiou S, Hsu Y, et al. Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: A follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in Northeastern Taiwan. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 153 (5): 411-18.
68. Arlene F. Kantor AF, Hartge P, et al. Urinary track infection and risk of bladder cancer, *Am. J. Epidemiol.* 1984; 119 (4): 510-15.
69. Mostafa MH, Sheweita SA, O'Connor PJ. Relationship between Schistosomiasis and Bladder Cancer, *Clinical Mikrobiology Reviews*, Vol. 12, No. 1 Jan. 1999; 12 (1): 97-111.
70. Badawi AF, Mostafa MH, Probert A, O'Connor PJ. Role of schistosomiasis in human bladder cancer: evidence of association, aetiological factors, and basic mechanisms of carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*, 1995; 4: 45-59.
71. Koriatim MM, Metwalli NE, Atta MA, El-Sadr AA (1995). Changing age and pathological types of schistosoma-associated bladder carcinoma. *J Urol*, 154, 1714-6
72. Derby LE, Jick H Acetaminophen and renal and bladder cancer. *Epidemiology* 7:358-62.
73. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR et al (1998) Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control* 1996; 9:83-88.
74. Green A, Beral V, and Moser K. Mortality in women in relation to their childbearing history. *BMJ* 1988; 297: 391-95.
75. Miller AB, Barclay TH, Choi NW, et al. A study of cancer, parity and age at first pregnancy. *J Chronic Dis* 1980; 33: 595-605.
76. Plesko I, Preston-Martin S, Day NE, et al. Parity and cancer risk in Slovakia. *Int J Cancer* 1985; 36: 529-33.
77. Törüner GA, Akyerli C, Uçar A, et al. Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. *ArchToxicol.* 2001 Oct; 75(8): 459-64.
78. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, et al: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *J Cancer.* 2001 Feb 15; 91(4): 575-9.
79. Henley SJ, and Thun MJ: Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 94: 903-6.
80. Koutros S, Silverman DT, Baris D, et al. Hair dye use and risk of bladder cancer in the New England bladder cancer study. *Int. J. Cancer:*2011; 129: 2894-2904.
81. Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, et al: Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995; 63: 1-6.