

PAPER DETAILS

TITLE: Mesanenin ürotelyal karsinomlari üzerine epidemiyolojik bir çalışma

AUTHORS: Aysenur KELES,Ipek Isik GÖNÜL,Ugur FIRAT,Mehmet KÜÇÜKÖNER

PAGES: 0-0

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/54177>

Mesanenin ürotelyal karsinomları üzerine epidemiyolojik bir çalışma

An epidemiologic study on urothelial carcinomas of bladder

Ayşenur Keleş ¹, İpek Işık Gönül ², Uğur Fırat ¹, Mehmet Küçüköner ³

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 01.01.2011, Kabul Tarihi / Accepted: 13.01.2011

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada mesane ürotelyal kanserlerinin, bi-linen çevresel faktörler eşliğinde epidemiyolojik analizinin yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Retrospektif olan bu çalışmaya 350'si erkek (%83,4), 70'i kadın (%16,6) hasta olmak üzere toplam 420 hastaya ait mesane transüretral rezeksiyon, sistektomi ve sistoprostektomi patoloji arşiv materyallerinde; histopatolojik olarak ürotelyal karsinom ve düşük malign potansiyelli papiller ürotelyal neoplazi tanısı almış vakalar dahil edildi. Tümör tipi, yaş-cinsiyet, invaziv-noninvaziv gibi parametrelere ait veriler değerlendirilerek istatistiksel analizleri yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmada düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazi %24,7, düşük dereceli ürotelyal karsinom %46,1 ve yüksek dereceli ürotelyal karsinom %29,0 oranlarında bulundu. Mesane ürotelyal karsinomlarının erkeklerde kadınlara göre 5 kat daha fazla görüldüğü saptandı. Ayrıca, yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomun kadınlara kıyasla daha çok erkeklerde (sırasıyla %23,1 ve %31,2), düşük dereceli papiller ürotelyal karsinomun ise erkeklere kıyasla daha çok kadınlarda (sırasıyla %18,5 ve %32,9) görüldüğü saptandı.

Sonuç: Çalışma sonucunda, mesane ürotelyal karsinomlarının erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü ve ayrıca lamina propria ve muskularis propria invazyonu gösteren yüksek dereceli ürotelyal karsinomların da yine erkek cinsiyette daha yüksek oranda bulunduğu tesbit edildi. Bu tümörlerin, özellikle de yüksek dereceli olan tiplerinin neden erkek cinsiyette daha sık görüldüğüne ilişkin kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Mesane, ürotelyal karsinom, epidemiyoloji,

ABSTRACT

Objectives: In this study, the epidemiological analysis of the bladder cancers was performed accompanied by the known environmental factors.

Materials and methods: In this retrospective study, pathology archival materials of 420 patients (350 men (83.4%) and 70 women (16.6%)), consisting of bladder by transurethral resection, cystectomy and cystoprostatectomy specimens, histopathologically diagnosed as urothelial carcinoma and papillary urothelial neoplasia with low malignant potential, were included. For bladder carcinomas, the parameters such as tumor types, age, sex, and invasiveness of tumor were evaluated and analyzed.

Results: In the study, it was found that 24.7% of papillary urothelial neoplasia with low malignant potential, 46.1% of low-grade urothelial carcinoma, and 29.0% of high grade urothelial carcinoma. The rate of bladder urothelial carcinomas was 5 times greater in men than in women. In addition, the high-grade papillary urothelial carcinoma was seen more frequently in men than in women (31.2% and 23.1% respectively), while low-grade papillary urothelial carcinoma was seen more frequently in women than in men (32.9% and 18.5% respectively) (p<0.05).

Conclusion: The bladder urothelial carcinoma was more common in men than women, and high-grade urothelial carcinoma invading the lamina propria and the musc-laris propria also found in a higher ratio in male. Further clinical and experimental studies are needed to explore the cause of high frequency of high-grade types in male gender.

Key words: Bladder, urothelial carcinoma, epidemiology

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Ayşenur Keleş

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye Email: anur.keles@yahoo.com

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2011, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülen mesane kanseri dünyada tüm kanserlerin %3.2'sini oluşturmaktadır ve gelişmiş ülkelerdeki prevalans gelişmekte olan ülkelerdekine yaklaşık 6 katıdır. Her yıl yaklaşık olarak erkeklerde 260.000, kadınlarda 76.000 yeni vaka saptanmaktadır. Mesane karsinomlarında erkek/kadın oranı dünya genelinde 3.5:1 ve erkeklerde ortalama görülme yaşı 62'dir. Bu tümör esas olarak orta-ileri yaşlı beyaz erkeklerin hastalığı olup gelişmiş ülkelerde mesane kanserinin en sık tipi mesane epitelinin köken alan ürotelyal karsinomlardır. ^{1,2} Mesane karsinomu ile ilişkili primer çevresel etyolojik faktörlerden olan sigara kullanımı ve mesleki maruziyet gelişmiş ülkelerde daha fazladır. ^{3,4} Mesane karsinomu ile ilişkili saptanan moleküler değişiklikler prognoz belirlenmesinde katkı sağlamakla birlikte, halen en önemli prognostik faktörler histopatolojik inceleme ile saptanan patolojik evre ve tümör derecesidir. Kesin tanı ise sistoskopik olarak çıkarılan lezyonun patolojik incelenmesi ile konulmaktadır. ¹

Çevresel faktörler yanısıra ırk, cinsiyet ve yaş özellikleri de mesane karsinom gelişimi için belirleyici risk faktörlerindendir. ⁴ Sigara içiciliği ve aromatik aminlere mesleki maruziyet en önemli çevresel faktörler olup; fenasetin, klornafazin ve kemoterapötik ajanlardan başta siklofosamid olmak üzere alkileyen ajanlar olan melfalan ile tiotepa da mesane kanseri riskini artırmaktadır. ^{5,6} Mesane karsinomunda en sık rastlanılan ve hastaların %85'inde görülen semptom, ağrısız makroskopik hematuridir. Bu semptom erken dönemde ortaya çıkar ve noninvaziv tümörlerde dahi rastlanabilir. Mesane karsinomu hastalarının büyük bir kısmında, asemptomatik olsa bile, en azından mikroskopik hematurisi mevcuttur. ¹

Mesane tümörlerinin sınıflaması konusunda 1998 WHO/ISUP (World Health Organization / International Society of Urological Pathology) konsensus buluşmasında, bazı histolojik kriterler kabul edilmiş ve yüzeysel papiller tümörlerin sınıflanmasının temelini oluşturmuştur. 1998 WHO/ISUP sınıflama sistemine göre papiller ürotelyal tümörler; LMP-PUN (Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi), LG-PUCa (Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) ve HG-PUCa (Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom) olmak üzere üç alt grupta toplanmıştır. birçok çalışma ile

linik etkinliği ortaya konmuş olan 1998 WHO/ISUP sınıflama sistemi, çok küçük birkaç değişiklik ile, 2003 ve 2004'te tekrar kabul edilmiştir. Diğer yandan mesane karsinomunda noninvaziv tümörler, lamina propriaya sınırlı tümörler ve kas invazyonu gösteren tümörler arasındaki istatistiksel anlamlı prognostik farklılık, birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuş olup invaziv hastalıkta tümör evresi, en önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır. ^{7,8}

Bu çalışmamızın amacı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi hasta popülasyonunda mesanenin ürotelyal karsinomlarının ortalama görülme yaşını, erkek/kadın oranını, yüksek dereceli, düşük dereceli, kas invazyonu gösteren, lamina propria invazyonu gösteren ve non-invaziv tümörlerin oranını, bu tümörlerin cinsiyet dağılımını ve evre ile tümör derecesi arasındaki oransal ilişkiyi saptayarak çevresel etkenlerle mukayeseli epidemiyolojik veri elde etmek ve literatür eşliğinde varsa dünya ortalamaları ile aradaki farkları saptayarak mesane tümörlerine yaklaşım konusunda yeni veriler ışığında analizler sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, gerekli etik komite izni alındıktan sonra Ocak 1997 - Ocak 2009 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında incelenen mesane transüretal rezeksiyon (TUR), sistektomi ve sistoprostatektomi spesmenlerine ait arşiv materyali retrospektif olarak taranmıştır. Histopatolojik olarak Ürotelyal karsinom ve düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazi tanısı almış olan 420 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bir hastaya ait birden çok TUR materyaline ilişkin sonuç varlığında, ilk materyale ait tanı dikkate alınmıştır. Sistektomi ya da sistoprostatektomi materyali gelen hastalarda ise radikal rezeksiyon tanısı esas alınmıştır. Hastane veri tabanından hastaların yaş ve cinsiyetleri kaydedilmiştir. Patoloji raporlarından tümör derecesi, lamina propria invazyonu ve muskularis propria invazyonu varlığı saptanarak, bütün tümörler WHO 2004 derecelendirme sistemine göre yeniden derecelendirilmiş ve kaydedilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortalama +/- standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Kategorik değişkenler gözlem sayısı yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Kategorik karşılaştırmalar için ki-kare testi kullanılmış olup, p<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 420 vakada ilk tanı ortalama yaşı 63.23±11.04 yıl (minimum 32-maksimum 90 yıl) olarak saptandı. Vakaların 350'sini (%83.4) erkek, 70'ini (%16,6) kadın hastalar oluşturmaktadır. Erkek/kadın oranı 5:1 olarak hesaplandı. Tümör derecesine göre dağılım göz önüne alındığında; tümörlerin 104'ünü (%24.7) düşük malign potansiyele sahip papiller ürotelyal neoplazilerin (LMPUN), 194'ünü (%46.1) düşük dereceli ürotelyal karsinomların (LGPUca), 122'sini (%29.0) yüksek dereceli ürotelyal karsinomların (HGPUca) oluşturduğu gözlemlendi. HGPUca erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda saptanmış olup, tümör derecelerinin erkek ve kadınlardaki oransal farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Kadınlarda toplam 70 tümörün 9'unda (%12.9), erkeklerde ise toplam 350 tümörün 84'ünde (%24) muskuler tabakaya invazyon saptandı. Vakaların 233'ünde (%55.3) lamina propria (LP) invazyonu 93'ünde (%22.1) muskularis propria (MP) invazyonu (Resim 1) mevcut olmakla birlikte, 164 vakada (%39.0) materyal muskularis propria tabakası içermediğinden bu tabakaya invazyon değerlendirilemedi. Lamina propria invazyonu (LPINV) ile tümör derecesi karşılaştırıldığında, düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda saptanan LPINV oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) (Tablo 2,3). Muskularis propria (MP) invazyonu ile tümör derecesi karşılaştırıldığında (Tablo 4,5) düşük dereceli ve yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomlarda rastlanan MP invazyon oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Tablo 1. Tümör derecelerinin cinsiyete göre dağılımı

	LMPUN	LGPUca	HGPUca	Toplam
Erkek	81 (%23,1)	160 (%45,7)	109 (%31,2)	350 (%100)
Kadın	23 (%32,9)	34 (%48,6)	13 (%18,5)	70 (%100)
Toplam	104 (%24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

(p<0.05)

LMPUN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi**LGPUca:** Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom**HGPUca:** Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

Tablo 2. Tümör derecelerinin lamina propria invazyonu ile karşılaştırılması

	LPINV (+)	LPINV (-)	Toplam
LMPUN	3 (%2,9)	101 (%97,1)	104 (%100)
LGPUca	112 (%57,7)	82 (%42,2)	194 (%100)
HGPUca	118 (%96,6)	4 (%3,3)	122 (%100)
Toplam	233 (55,5)	187 (%44,5)	420 (%100)

LMPUN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi**LGPUca:** Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom**HGPUca:** Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom**LPINV:** Lamina propria invazyonu

Tablo 3. Lamina propria invazyonu ile tümör derecelerinin karşılaştırılması

	LMPUN	LGPUca	HGPUca	Toplam
LPINV(+)	3 (%1,3)	112 (%48,1)	118 (%50,6)	233 (%100)
LPINV(-)	101 (%54)	82 (%43,9)	4 (%2,1)	187 (%100)
Toplam	104 (24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

(p<0.05)

LMPUN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi**LGPUca:** Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom**HGPUca:** Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom**LPINV:** Lamina propria invazyonu

Tablo 4. Tümör derecelerinin muskularis propria invazyonu ile karşılaştırılması

	MPINV (+)	MPINV (-)	MP yok	Toplam
LMPUN	0 (%0)	63 (%60,6)	41 (%39,4)	104 (%100)
LGPUca	19 (%9,8)	78 (%40,2)	97 (%50)	194 (%100)
HGPUca	74 (%60,7)	22 (%18)	26 (%21,3)	122 (%100)
Toplam	93 (%22,1)	163 (%38,8)	164 (%39,1)	420 (%100)

(p<0.05)

LMPUN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi

LGPUCa: Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

HGPUCa: Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

MP: Muskularis propria

MPINV: Muskularis propria invazyonu

Tablo 5. Muskularis propria invazyonunun tümör dereceleri ile karşılaştırılması

	LMPUN	LGPUCa	HGPUCa	Toplam
MPINV(+)	0 (%0)	19 (20,4)	74 (79,6)	93 (%100)
MPINV(-)	63 (38,6)	78 (%47,9)	22 (13,5)	163 (%100)
MP YOK	41 (%25)	97 (%59,1)	26 (15,9)	164 (%100)
Toplam	104 (%24,8)	194 (%46,2)	122 (%29)	420 (%100)

(p<0.05)

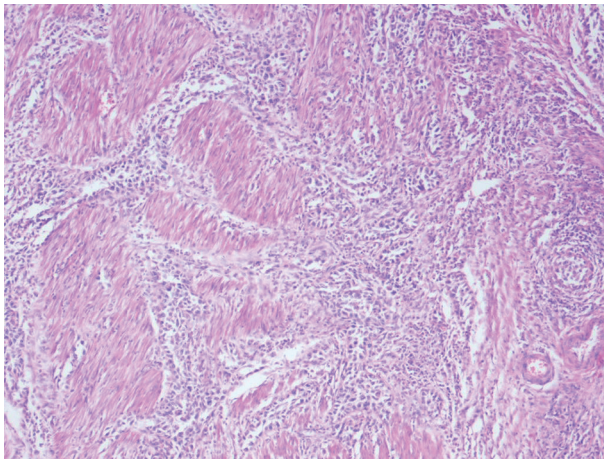
LMPUN: Düşük Malign Potansiyelli Papiller Ürotelyal Neoplazi

LGPUCa: Düşük Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

HGPUCa: Yüksek Dereceli Papiller Ürotelyal Karsinom

MP: Muskularis propria

MPINV: Muskularis propria invazyonu



Resim 1. Yüksek dereceli papiller ürotelyal karsinomda mskularis propria invazyonu (H&E boyama, x100)

TARTIŞMA

Mesane kanseri tüm dünyada, prostat kanserinden sonra en sık görülen ürolojik malign tümör olup, orta-ileri yaşlı beyaz erkeklerde prevalansı en yüksek kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır.^{9,10} Dünya genelinde yüksek bir insidansa sahip olma-

sı, tedaviye yönelik harcamaların zaman içerisinde giderek artması ve gelişimine çevresel faktörlerin büyük oranda katkıda bulunuyor olması, mesane karsinomunu önemli halk sağlığı problemlerinden biri haline getirmiştir.⁵ Mesane karsinom insidansı bölgeler arasında dikkate değer ölçüde farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar büyük oranda çevresel ve genetik etiyolojik faktörlere bağlanmaktadır. Mesane karsinom insidansındaki değişim bölgeler arasında farklılık göstermekle birlikte, tüm dünya geneli göz önüne alındığında hafif bir artış eğilimi dikkati çekmektedir. Sigara içme yoğunluğu ve süresi korelasyon gösterebileceğinden bir değişken ile ilişkili sonuçlar diğer değişken tarafından etkilenebilir.⁴ Ancak 11 ayrı vaka-kontrol çalışmasının kombine analizinin sunulduğu bir çalışmada hem sigara içme yoğunluğu hem de sigara içme süresinin bağımsız risk faktörleri olarak mesane karsinom riskini artırdığına dair güçlü veriler elde edilmiştir.¹¹ Sigara kullanımı, mesane karsinom insidansı üzerindeki aşık etkisi yanı sıra prognozu da etkilemektedir. Kanada'dan yapılan bir çalışmada; mevcut sigara içicilerde, sigarayı bırakmış olanlara kıyasla, rekürrensiz sağ kalım sürelerinde anlamlı derecede azalma görüldüğü bildirilmiştir.¹² Sigara kullanımı tümör evresi ile de belirgin korelasyon göstermektedir. Mitra ve arkadaşlarının çalışmasında, invaziv mesane karsinomu gelişimine dair rölatif riskin, sigara kullananlarda hiç kullanmamış olanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, sigara kullanma süresi ve yoğunluğu arttıkça, invaziv karsinom gelişme riskinin de arttığı saptanmıştır.¹³

Mesane karsinomlarının %77'si erkeklerde görülmektedir.¹⁴ Etiyolojisinde yer alan primer risk faktörleri olan sigara kullanımı ve mesleki maruziyet, mesane karsinomunda erkek cinsiyetin ön plana çıkmasında etkilidir.¹⁵ Erkeklerde kadınlara oranla invaziv mesane karsinomu gelişme riski de daha yüksektir. Almanya'dan bildirilen bir çalışmada kas invazyonu gösteren tümör yüzdesi erkeklerde %39.8, kadınlarda %34.5 olarak belirtilmiştir.² Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak, kas invazyonu gösteren ürotelyal karsinom oranı erkeklerde %24, kadınlarda %12.9 olarak saptanmıştır. Bu durum, erkeklerde sigara kullanma oranının daha yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Dünya genelinde mesane karsinomu için erkek/kadın oranı 3.5:1 olarak bildirilmekle birlikte, bu oran bizim çalışmamızda 5:1 olarak bulunmuştur. Bunun muhtemel nedenleri arasında, vaka sayısının nispeten

düşük olmasına bağlı olarak bu çalışmanın popülasyonu tam doğrulukla temsil etmiyor olabileceği yanı sıra, Türkiye’de kadınlardaki sigara kullanımının gelişmiş ülkelere kıyasla daha düşük olması ve erkeklerin sağlık merkezlerine ulaşım oranının daha yüksek olması sayılabilir.

Genel olarak tüm dünyada erkeklerde alkol kullanım oranı daha yüksek olmakla birlikte, Türk toplumunda kadın-erkek oranları arasındaki fark daha belirgindir. Bu durum da mesane karsinomunun erkeklerdeki yüksek insidansına katkıda bulunuyor olabilir, çünkü vücutta etanol metabolizmasının ilk ürünü olan asetaldehit, DNA hasarına yol açmakta ve dolayısı ile kanser riskini arttırmaktadır.¹⁶

Mesane karsinomlarında klinik ve morfolojik faktörler konvansiyonel olarak prognozu belirlemede iken, yaş ve cinsiyet de prognostik faktörler arasında yer almaktadır. Cho ve arkadaşlarının, Ta ve T1 evre ürotelyal karsinomlu hastaları içeren çalışmalarında; tümör boyutu, tümör multifokalitesi, evresi ve derecesinin yaş arttıkça arttığı ve yaş grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Ürotelyal karsinomda tümör morfolojisi, tümör derecesi ile yakından ilişkili ve özellikle erken evre tümörlerde (Ta, T1) önemli bir prognostik belirteçtir. Çeşitli çalışmalarda elde edilen bulgular; yalnızca invazyon derinliğinin değil, invazyon patterninin ve bu patternin homojenite/heterojenitesinin de tümör evresi ve dolayısı ile prognoz üzerinde etkili olduğunu düşündürmektedir.¹⁷

Moleküler düzeydeki değişikliklerin saptanması, mesane karsinomlarının prognozunun belirlenmesinde önemli katkılar sağlamakla birlikte; günümüzde halen en önemli prognostik faktörler, dikkatli ve doğru bir patolojik inceleme sonucu elde edilen patolojik evre ve tümör derecesidir. Literatürde patolojik evre ile tümör derecesinin büyük oranda korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.¹⁸ Yüksek dereceli tümörler, düşük dereceli tümörlere göre çok daha yüksek oranlarda kas invazyonu ile karakterlidir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde, yüksek dereceli tümörlerin %60.7’sinde, düşük dereceli tümörlerin ise %9.8’inde kas invazyonu saptanmıştır. Kas invazyonu gösteren tümörler, düşük dereceli non-invaziv tümörlerden yalnızca klinik ve patogenetik açıdan değil, etiyolojik açıdan da farklılıklar göstermektedir. Sigara kullananlarda, kullanmayanlara oranla invaziv karsinom gelişme

riski daha yüksektir. Bu durum, invaziv karsinomların erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranda saptanmasını da kısmen açıklamaktadır. Sigara, ürotelyal karsinom ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş ve mesane karsinomlarının büyük kısmının gelişiminden sorumlu tutulan bir etiyolojik faktör olmasının yanı sıra, prognozla da ilişkili olması nedeni ile ön plana çıkmaktadır. Ancak daha önemlisi, özellikle insidansı ve ilişkili sağlık harcamaları giderek artan mesane karsinomu bir halk sağlığı problemi olarak düşünüldüğünde, sigaranın önlenabilir bir etken olmasıdır. Biz bu çalışma sonuçlarına göre, toplumda sigara kullanım oranında azalma olduğu takdirde buna paralel bir şekilde mesane karsinom insidansında da anlamlı derecede azalma görülebileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI et al. Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Tumors of the urinary system. IARC Pres, Lyon 2004:89-120.
2. Horstmann M, Witthuhn R, Falk M, Stenzl A. Gender-specific differences in bladder cancer: a retrospective analysis. Gen Med 2008;5(4):385-94.
3. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. Scand J Urol Nephrol 2008;42(218):58-63.
4. Janković S, Radosavljević V. Risk factors for bladder cancer. Tumor 2007;93(1):4-12.
5. 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.
6. Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 2008;42(218):89-92.
7. Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH. Urinary tract and male genital system. Sternberg’s Diagnostic Surgical Pathology, Volume 3. 4th ed. Baltimore, Buenos Aires, Hong Kong, London, New York, Philadelphia, Sydney, Tokyo. Lippincott Williams&Wilkins 2004:2035-82.
8. Rosai J. Urinary tract. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Mosby 2004:1317-1360.
9. Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Sex-specific familial risks of urinary bladder cancer and associated neoplasms in Sweden. Int J Cancer 2009;124(9):2166-71.
10. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. Cancer 2009;115(1):68-74.
11. Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. Scand J Urol Nephrol 2008;42(218):45-54.
12. Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, O’Sullivan M, Russo P. Influence of smoking status

- on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1999;86(11):2337-45.
13. Mitra AP, Cote RJ. Molecular pathogenesis and diagnostics o bladder cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4:251-85.
 14. Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol* 2008;42(218):12-20.
 15. Wu X, Ros MM, Gu J, Kiemeny L. Epidemiology and genetic susceptibility to bladder cancer. *BJU Int* 2008;102(9):1207-15.
 16. Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and alcohol consumption and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;42(218):37-44.
 17. Bircan S, Candır Ö, Kapucuoglu N. The effect of tumor invasion patterns on pathologic stage of bladder urothelial carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2005;11(2):87-91.
 18. Narayana AS, Loening SA, Slymen DJ, Culp DA. Bladder cancer: factors affecting survival. *J Urol* 1983;130(1):56-60.