

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA, PREVENCIÓN DEL CÁNCER VESICAL

José J. Rozanec¹ y Fernando P. Secin².

¹Hospital Británico de Buenos Aires y Hospital Universitario Austral. Argentina.

²Docente autorizado de Urología. UBA. Argentina.

Resumen.- El cáncer de vejiga (CV) es el séptimo cáncer más frecuente en la población masculina y el undécimo en frecuencia cuando se consideran ambos sexos.

Existen diferencias de incidencia y mortalidad entre los países y regiones, en relación a una serie de variables que incluyen desde la recolección de los datos epidemiológicos, las características socioculturales y económicas de las distintas poblaciones hasta diferencias en la exposición a los factores de riesgo y formas de tratamiento. El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el CV, representando aproximadamente el 50% de los casos; su alternativa, el cigarrillo electrónico, no parece ser menos riesgoso para la aparición de este

tumor. La exposición ocupacional a aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos clorados, pese a la prohibición de la utilización de determinadas sustancias, sigue siendo un factor de riesgo importante para CV.

La ingesta de agua con niveles elevados de trihalometanos o arsénico han demostrado tener relación a un aumento de la incidencia del CV. Los acetiladores lentos o predisposiciones genéticas podrían ser de importancia en la potenciación de los factores de riesgo. Hay tratamientos médicos con quimioterapia o radioterapia que aumentan el riesgo de CV. La importancia del reconocimiento de todos éstos factores hace posible avanzar sobre el terreno de la prevención y la detección precoz, con la intención de disminuir de la incidencia y mortalidad por CV.

Palabras clave: Cáncer de vejiga. Epidemiología. Factores de riesgo.

Summary.- Bladder cancer is the seventh most frequent cancer on male population and eleventh within the whole inhabitants. Differences in incidence and mortality between countries and regions exist.

Those differences depend on variables including epidemiological data, social and cultural features and economics amongst the several populations that are exposed to different risk factors and treatment approaches. Smoking is the strongest risk factor for bladder cancer, representing approximately 50% of the cases. Its alternative, the electronic cigarette does not seem to provide a decrease in risk of bladder cancer. Employment exposure to aromatic amines, aromatic polycyclic hydrocarbons and chlorate hydrocarbons, are still important risk factors.



CORRESPONDENCIA

José J. Rozanec
Hospital Británico de Buenos Aires y
Hospital Universitario Austral
Buenos Aires (Argentina)

jrozanec@gmail.com

Water consumption with high levels of arsenic has also shown an increased risk of bladder cancer. Fast acetylators or genetic predisposition would be tentative risk factors. Some medical treatments with chemotherapy or radiation therapy increase bladder cancer risk. Identifying all these factors allows for progress in the field of prevention and early detection. The main objective is to decrease incidence and mortality related to bladder cancer.

Keywords: Bladder cancer. Epidemiology. Risk factors.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga (CV) es el séptimo cáncer más frecuente de la población masculina en todo el mundo, mientras que cae al undécimo puesto cuando se consideran ambos sexos. La incidencia mundial estandarizada por edad (por cada 100.000 personas/año) es 9,0 para varones y 2,2 para mujeres. En la Unión Europea, la incidencia estandarizada por edad es 19,1 para varones y de 4,0 para mujeres. En Europa, Bélgica es el país con la incidencia estandarizada por edad más alta (31 en varones y 6,2 en mujeres) y Finlandia la más baja (18,1 en varones y 4,3 en mujeres). En todo el mundo, la mortalidad estandarizada por edad de CV (por cada 100.000 personas/año) en el año 2012 fue 3,2 para los varones y 0,9 para las mujeres (1).

La incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga varían según los países debido a las diferencias en los factores de riesgo, las prácticas de detección y diagnóstico, y la disponibilidad de tratamientos. Sin embargo, las variaciones son causadas en parte por las diferentes metodologías utilizadas y la calidad de la recopilación de datos (2). La incidencia y mortalidad de CV ha disminuido en algunos registros, lo que posiblemente refleja la disminución del impacto de los agentes causantes y alguna mejora terapéutica (3). Aproximadamente el 75% de los pacientes con CV presentan una enfermedad confinada a la mucosa (Ta, Carcinoma in situ) o submucosa (T1). Este porcentaje es mayor en pacientes menores de 40 años (4).

Algunos estudios sugieren que un peor estado socioeconómico podría estar asociado a menores tasas de supervivencia en pacientes con CV (5). Con el fin de estudiar alguna de sus causales, un estudio presentado en el Congreso Argentino de Urología del año 2011 comparó el estadio tumoral de presentación del CV entre una muestra de pacientes concurrentes de un hospital público y uno privado, ambos de corte académico, ajustando por exposi-

ción al tabaquismo, síntomas, edad y sexo. El tipo de atención hospitalaria funciona como subrogante de estado socioeconómico (6).

De 198 pacientes evaluables de ambas instituciones, 28 (14%) pacientes debutaron con enfermedad invasora de la capa muscular vesical. El 7% (11/152) y el 37% (17/46) de los pacientes a quienes se les practicó resección transuretral de vejiga por primera vez en el ámbito privado y público respectivamente, presentaron enfermedad musculo invasiva. No se encontraron diferencias en edad, sexo, exposición previa o actual al tabaco entre los pacientes de cada grupo. Después de ajustar por dichos factores, los pacientes que concurren a un hospital público tuvieron significativamente más riesgo de debutar con enfermedad musculo invasiva (OR 7,6, IC95%: 3,2, 18, $p < 0,001$).

ETIOLOGÍA

Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el CV, representando aproximadamente el 50% de los casos (7). En general, es aceptado que el 50% de los cánceres de vejiga se dan en fumadores. Si bien la incidencia del CV es casi cuatro veces superior en varones, cuando tomamos en cuenta solamente a los fumadores, el riesgo para las mujeres es comparable al de los varones.

En un estudio realizado en España, fumadores (varones: odds ratio (OR) 7,4; Intervalo de confianza (IC) 95%, 5,3-10,4; mujeres: OR, 5,1; IC 95%, 1,6-16,4) y exfumadores (varones: OR, 3,8; IC95%, 2,8-5,3; mujeres: OR, 1,8; IC95%, 0,5-7,2) tuvieron un riesgo significativamente mayor de CV en comparación con los no fumadores. Después de eliminar el efecto del tabaquismo sobre el riesgo de CV en la población del estudio, la relación de la incidencia de varón a mujer disminuyó de 8,2 a 1,7, lo que sugiere que la mayor incidencia de CV en el varón se explica en gran parte por el hábito tabáquico, y menos por exposiciones ocupacionales, ambientales, o a otros carcinógenos de la vejiga (8).

En el estudio de Brennan y cols. (9), el 66% de todos los casos de CV en los varones se relacionaron al consumo de tabaco, y son el 73% si se toman en cuenta a los varones menores a 60 años. Se ha relacionado el riesgo, a la intensidad y al tiempo de consumo de tabaco. Se registró una variación del OR de 1,96 después de 20 años de fumar (IC95%: 1,48-2,61) a 5,57 después de 60 años (IC95%: 4,18-7,44). Se observó además una relación de dosis entre el número de cigarrillos fumados por día y el CV

hasta un límite umbral de 15-20 cigarrillos por día, OR: 4,50 (IC95%: 3,81-5,33), después de lo cual no se observó un mayor riesgo. Hubo una disminución inmediata en el riesgo de CV para aquellos que dejaron de fumar. Esta disminución fue superior al 30% después de 1-4 años, OR: 0,65 (IC95%: 0,53-0,79), y fue superior al 60% después de 25 años de interrupción, OR: 0,37 (IC95%: 0,30-0,45). Sin embargo, incluso después de 25 años, la disminución del riesgo no alcanzó el nivel de los que nunca fumaron OR: 0,20. (IC95%: 0,17-0,24).

En un metaanálisis que incluyó 89 estudios (10), los fumadores (OR = 3,14, IC 95% = 2,53-3,75) y los exfumadores (OR = 1,83, IC 95% = 1,52-2,14) tuvieron un mayor riesgo de CV en comparación con los que nunca fumaron. El riesgo de CV aumentó gradualmente por la duración del hábito de fumar y se observó una meseta de riesgo al fumar 15 cigarrillos al día. Después de dejar de fumar a largo plazo, siguió existiendo un riesgo elevado de CV.

El humo del tabaco contiene aminas aromáticas e hidrocarburos aromáticos policíclicos, que se excretan renalmente. Hay estudios que demuestran que los fumadores pasivos, es decir, aquellas personas que se encuentran frecuentemente en ambientes con humo de tabaco, pueden tener un aumento del riesgo de CV, aunque también hay estudios que no avalan esta postura. En un metaanálisis se evidencia un aumento estadísticamente significativo del 22% en el riesgo de CV por exposición al humo de tabaco ambiental de por vida en pacientes no fumadores en comparación con la población adulta no fumadora no expuesta. La exposición en la infancia no presentó una correlación clara (11). Otro metaanálisis más reciente concluyó que no parece haber una asociación entre el riesgo de CV urotelial y la exposición al humo de tabaco ambiental durante la infancia o la edad adulta (12).

Fumar tabaco negro podría ser más riesgoso para el desarrollo del CV que fumar tabaco rubio, con ORs que varían entre 1,4 en España y 1,6 en Francia (13). El efecto nocivo del tabaco se ve significativamente potenciado en individuos con fenotipo de acetilación lenta de la N-Acetyltransferasa 2 (NAT2) (14).

Cigarrillo electrónico

El cigarrillo electrónico entró al mercado hace más de una década como una alternativa más saludable respecto al cigarrillo tradicional y como una herramienta intermedia para dejar de fumar (15). Actualmente son conocidos los efectos tóxicos del cigarrillo electrónico en los pulmones (16) y cada vez

existen más evidencias que lo relacionan con el CV. En determinados países como Estados Unidos, el uso del cigarrillo electrónico aumentó entre un 50 a 80% en estudiantes de secundaria y preparatoria de 2017 a 2018, lo que equivaldría a aproximadamente 3,6 millones de jóvenes consumiendo cigarrillos electrónicos en ese país (17). "Vapear" cigarrillos electrónicos consiste en inhalar el producto de la aerosolización de un líquido con dosificables contenidos de nicotina y otros productos que pueden ser tóxicos y cancerígenos. Es conocido el efecto adictivo de la nicotina y aunque no es considerado un carcinógeno humano según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, dependiente de la OMS), hay estudios experimentales que demuestran que tanto la nicotina como sus derivados, la nitrosamina y el formaldehído, pueden inducir daños y bloquear la reparación del ADN en células humanas de cultivo epitelial tanto bronquiales como uroteliales (18). Bjurlin y cols. (19) realizaron una revisión sistemática en base a 22 estudios y encontraron seis productos (pireno, naftaleno, fluoreno, fenantreno, o-toluidina y 2-naftilamina) fuertemente vinculados al CV. No hay por el momento estudios clínicos que determinen una asociación entre el uso del cigarrillo electrónico y CV, probablemente debido a que la masificación de su uso es relativamente reciente y a que se necesitarán años de exposición a los carcinógenos antes de provocar la enfermedad. La presencia de estas sustancias en la orina debería generar una alerta acerca de su uso. Los hallazgos son fuertemente sugestivos que el uso de los cigarrillos electrónicos tiene el potencial de favorecer la aparición del CV.

Opio

El opio es otra sustancia asociada al CV cuando es consumida en forma inhalatoria. Un metaanálisis reciente de 17 estudios concluye que fumar opio aumenta las posibilidades de CV, siendo el OR estimado de 5,3 (IC95%: 3,6-7,7) (20).

Marihuana

No se ha logrado establecer una asociación entre el consumo de cannabis y el riesgo de CV en el California Men's Health Study (21) que evaluó los registros de 84.170 participantes en una cohorte multiétnica de varones de entre 45 a 69 años.

Exposición ocupacional

La exposición ocupacional a aminas aromáticas, hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos clorados es el segundo factor de riesgo más importante para CV, representando alrededor del 10% de todos los casos. Este tipo de exposición

ocupacional se produce principalmente en plantas industriales que procesan pinturas, tinturas, caucho sintético, metales y productos derivados del petróleo, incluyendo la industria del cuero y peluquerías (22).

Un reciente metaanálisis sobre 263 estudios concluyó que el riesgo relativo (RR) para CV fue mayor en los trabajadores del tabaco (RR 1,72; IC95%: 1,37-2,15) e industrias de tinturas (RR 13,4 (IC95%: 1,5-48,2), pero el RR más alto para mortalidad fue en trabajadores metalúrgicos 10,2 (IC95%: 6,89-15,09) (23).

En entornos industriales desarrollados, estos riesgos se han reducido mediante directrices de seguridad en el trabajo, por lo que los trabajadores químicos no tendrían una mayor incidencia de CV en comparación con la población general (24).

Tinturas para el cabello

Existe desde hace años, un uso generalizado y progresivo de tinturas para el cabello. En los años 70 se utilizaban tinturas que contenían aminas aromáticas que luego se prohibieron en los años 80 dada su nocividad. En concordancia con estudios anteriores (25), una revisión sistemática concluyó que existe un riesgo estadísticamente significativo mayor (1,3 a 1,7 veces) para el desarrollo de CV entre los peluqueros, en particular para los peluqueros que ejercieron su oficio al menos durante 10 años (26). Sin embargo los autores aclaran que debido a los largos tiempos de latencia del CV, es difícil establecer si los peluqueros con mayor exposición a aminas aromáticas (antes de 1980) tienen mayor riesgo de CV que los no expuestos, es decir, los que ejercieron después de 1980.

Sigue siendo controversial el potencial mayor riesgo de CV en usuarios de tinturas para el cabello. Un metaanálisis que incluyó 15 estudios de casos y controles y dos estudios de cohortes no observó una significativa asociación entre frecuencia y duración del uso de tinturas de cabello y CV, ni tampoco con respecto al tipo de tintura utilizada (27). A pesar de la controversia, y similarmente a lo que ocurre en fumadores, se ha sugerido un mayor riesgo de CV en los usuarios de tinturas permanentes para el cabello que poseen un fenotipo de acetilación lenta de la N-acetyltransferase 2 (NAT2) (28).

Aguas contaminadas

Aunque la importancia de la ingesta de líquidos es incierta, la cloración del agua potable y los niveles subsiguientes de trihalometanos (característicos en aguas contaminadas) son potencialmente

cancerígenos, también la exposición al arsénico en el agua potable aumenta el riesgo de CV (29).

El agua potable que contiene una gran cantidad de arsénico se ha relacionado con los cánceres de piel, vejiga y pulmón (30). La ingesta de agua potable con alto contenido de arsénico inorgánico se ha relacionado con un aumento en la incidencia de CV de hasta 6 a 10 veces (31). El arsénico inorgánico se encuentra en forma natural en altas concentraciones en el agua en distintas zonas geográficas del mundo, como ser Bangladesh, India, Taiwán, China, México, Argentina, Chile y Estados Unidos (32). Las concentraciones permitidas de arsénico en el agua fueron disminuyendo en el tiempo hasta un valor guía actual de la OMS (1995) de 10 µg/litro (33). La intoxicación crónica a través del agua con elevados valores de arsénico en determinadas regiones ha sido denominada Hidro Arsenicismo Crónico Regional Endémico (HACRE) (34). Los primeros reportes provenían de Taiwán y demostraban una relación entre la ingesta crónica de agua con una elevada concentración de arsénico y el CV, como así también con otros tumores (35). Hopenhayn-Rich y cols. observaron tasas estandarizadas de mortalidad por CV más elevadas en las regiones con exposición documentada al arsénico (36). La exposición al arsénico puede presentar altas tasas de mortalidad incluso 20 años después de haber controlado los niveles de arsénico en el agua potable. Los modelos de regresión de Poisson mostraron un mayor riesgo de mortalidad en el norte de Chile (zona endémica) en comparación con el resto del país tanto en varones (RR: 5,3, IC95%: 4,8-5,8) como en mujeres (RR: 7,8, IC95%: 7,0-8,7). La edad media de muerte específica por CV fue significativamente menor en la población expuesta (69,6 años, IC95%: 68,4-70,7 frente a 73,7 años, IC95%: 73,3-74,2, $p < 0,01$) (37).

Radiaciones ionizantes

La exposición a radiaciones ionizantes está relacionada con una mayor incidencia de CV. Es bien conocida la mayor incidencia y severidad de CV en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia pélvica (38). Moon y cols. (39) observaron estadísticamente significativas mayores probabilidades de desarrollar CV (OR 1,63) o cáncer de recto (OR 1,60) en pacientes tratados con radioterapia de fuente externa por cáncer de próstata que aquellos tratados con prostatectomía radical. Abern y cols. refieren que los pacientes con cáncer de próstata tratados con cualquier tipo de RT tuvieron 1,7 veces más probabilidades de desarrollar CV (IC95%: 1,57-1,86, $P < 0,001$) en comparación con los prostatectomizados (40). Sin embargo, no todos los autores coinciden que toda forma de RT pueda relacionarse

a un aumento en la incidencia del CV. Huang y cols. informaron que solo la técnica de RT bidimensional se asoció a un riesgo más elevado de CV (Hazard ratio (HR) 1,76, IC95% 1,32-2,35), mientras que las restantes técnicas, tridimensional, de intensidad modulada o braquiterapia no se asociaron a un mayor riesgo de segunda neoplasia (41). El período de latencia entre la radioterapia y la aparición de la neoplasia secundaria puede ser de 1 mes a 10 años, siendo más probable después de los 5 años (42).

Medicamentos

Algunos medicamentos también están asociados al CV. La ciclofosfamida es una droga anti-neoplásica o inmunosupresora, conocida por su asociación con la cistitis hemorrágica y el CV (43). Durante su metabolismo hepático se genera la acroleína, que se filtra por los riñones y se concentra en la vejiga. La acroleína es un aldehído insaturado que causa la muerte celular por inducción de la producción del óxido nítrico. Como resultado final cesa la producción de proteínas provocando un daño a la integridad del urotelio, con evidencia morfológica e histológica de edema, sangrado y ulceración de la mucosa de la vejiga (44). Cuando se usa por vía oral y continua existiría un mayor riesgo de cistitis hemorrágica y de CV, efecto que podría estar disminuido cuando se usa por pulsos por vía endovenosa, por lo que el riesgo podría estar ligado a la dosis y a la duración del tratamiento. El uso del MESNA como protector del urotelio puede prevenir la cistitis hemorrágica, pero no ha demostrado prevenir el CV (45). El riesgo de CV pos ciclofosfamida es 4,5 veces mayor (IC95%: 1,5-13,6) pero dependiendo de la dosis, con menos de 20 gr el riesgo baja a 2,8 y superando los 50 gr pasa a 14,5 veces (46).

La fenacetina ha sido un analgésico-antipirético relacionado por varios estudios a un mayor riesgo de cáncer de urotelio, principalmente de pelvis renal y uréter, más débilmente de vejiga, por lo que se ha prohibido su uso en los años 80 (47). Su metabolito activo, el paracetamol, ha sido motivo de evaluación. Sin embargo, un metaanálisis de 17 estudios con más de 10.000 pacientes con CV concluyó que no existe una asociación entre su uso y el riesgo de CV (48).

La pioglitazona, hipoglucemiante usado en pacientes con diabetes de tipo 2 podría incrementar el riesgo de CV. En un estudio reciente, la tasa de riesgo ajustada para CV fue de 1,63 (IC95%: 1,22-2,19). Mayor duración del tratamiento y dosis acumulada incrementarían los riesgos (49).

Otros factores

Si bien los antecedentes familiares parecen tener poco impacto y, hasta la fecha, no se ha demostrado alguna variación genética que directamente impacte en la incidencia del CV, la predisposición genética podría ser de importancia potenciando otros factores de riesgo.

La esquistosomiasis, una cistitis endémica crónica basada en una infección recurrente con parásitos trematodos, también es una causa de CV (LE: 3) (50).

PREVENCIÓN

En la prevención del cáncer de vejiga, es fundamental promocionar la erradicación del hábito tabáquico por su importante relación estadística con el mismo y no reemplazarlo por otros, como el cigarrillo electrónico, ya que potencialmente también puede inducir el mismo riesgo. Desde el punto de vista laboral ya se han implementado en la industria una serie de restricciones en el manejo de sustancias nocivas, pero debemos seguir investigando nuevas sustancias que se están utilizando y que podrían ser potencialmente nocivas. Esto podría ser más importante y cierto en determinados grupos poblacionales. La ingesta de agua "segura" debería ser garantizada por todos los estados como un derecho primario en salud.

Finalmente, los hábitos dietéticos parecen tener poco impacto en el desarrollo del CV (50).

En síntesis, conocer los factores de riesgo de CV y su interacción mutua es importante para poder establecer pautas de modificación de hábitos que puedan disminuir la incidencia y severidad de CV en la población.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- *1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> 8.
- *2. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*, 2013. 63: 234-41.
3. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*, 2014. 66: 59-73.

4. Comperat E, Larré S, Rouporet M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*. 2015; 466: 589-94.
- *5. David C Shackley, Noel W Clarke. Impact of Socioeconomic Status on Bladder Cancer Outcome. *Curr Opin Urol*. 2005;15:328-31.
6. Comparación del estadio de presentación del cáncer de vejiga entre un hospital semiprivado y un hospital de asistencia pública. Larcade, RF; Eraso Alava, M; Martínez, P; Peresson, J; Monzo, JI; Rovegno, AR; Garcia, M; Secin, FP. Congreso Argentino de Urología 2 al de Noviembre de 2011, Buenos Aires, Argentina. Resumen O-53. https://www.sau-net.org/congreso2011/programa_2.pdf.
- *7. Freedman, N.D., Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737-45.
8. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas 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.
9. 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 15;86:289-94.
- *10. van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, et al. Quantified Relations Between Exposure to Tobacco Smoking and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of 89 Observational Studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45:857-70.
11. Yan H, Ying Y , Xie H et al. Secondhand Smoking Increases Bladder Cancer Risk in Nonsmoking Population: A Meta-Analysis. *Cancer Manag Res* 2018 21; 10:3781-3791.
12. van Osch FHM, Jochems SHJ, Wesseliuss A, et al. A Stratified Meta-Analysis of the Association between Exposure to Environmental Tobacco Smoke during Childhood and Adulthood and Urothelial Bladder Cancer Risk. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15: 569.
13. Momas I, Daures JP, Festy B, Bontoux J, Gremy F. Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. *Eur J Epidemiol*. 1994; 10:599-604.
- *14. Haoran Wu, Xugang Wang, Liang Zhang, Naixin Mo, Zhong LV. Association Between N-acetyltransferase 2 Polymorphism and Bladder Cancer Risk: Results From Studies of the Past Decade and a Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14:122-9.
15. Bourke L, Bauld L, Bullen C, et al. E-cigarettes and Urologic Health: A Collaborative Review of Toxicology, Epidemiology, and Potential Risks. *Eur Urol* 2017;71:915-23.
16. Butt YM, Smith ML, Tazelaar HD, et al. Pathology of vaping-associated lung injury. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1780-1781.
17. Cullen KA, Ambrose BK, Gentzke AS, et al. Notes from the field: use of electronic cigarettes and any tobacco product among middle and high school students – united states, 2011–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018; 67: 1276–1277.
18. Lee HW, Park SH, Weng MW, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018; 115: E1560–9.
19. Bjurlin MA, Matulewicz RS, Roberts TR, Dearing BA, Schatz D, Sherman S, et al. Carcinogen Biomarkers in the Urine of Electronic Cigarette Users and Implications for the Development of Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol* 2020, S2588-9311(20)30029-8.
20. Afshari M, Janbabaei G, Bahrami MA, et al. Opium and bladder cancer: A systematic review and meta-analysis of the odds ratios for opium use and the risk of bladder cancer. *PloS One* 2017;12:e0178527.
- *21. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, et al. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men’s Health Study. *Urology* 2015;85:388-92.
22. Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, Donguk P, Johnson A, Schwenn M, et al. A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men. *Occup Environ Med*, 2014. 71: 667-74.
- *23. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, et al. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:1282-90.
24. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*, 2014;87:715-24.
25. Gago-Dominguez M, Castela JE, Yuan JM, Yu MC, Ross RK. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int. J Cancer* 2001; 91:575–579.
26. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine* 2010; 67:351–358.
- *27. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, Decarli A, La Vecchia C. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Annals of Epidemiology* 2014; 24,151–159.
28. Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Yuan JM, Castela EJ, Hein DW, et al. Permanent Hair Dyes and Bladder Cancer: Risk Modification by Cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2 Carcinogenesis. 2003;24:483-9.
29. Steinmaus C, 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.
30. National Cancer Institute, authors. Cancer topics. Bladder cancer. [consultado Abril 2020]. <http://www.cancer.gov>.
- *31. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, et al. Fifty-Year Study of Lung and Bladder Cancer Mortality in Chile Related to rsenic in Drinking Water. *JNCI* 2007; 99: 920–928.
32. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. VOLUME 84 Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. pp41-96.qxd 10/11/2004 10:19 pág. 60

33. WHO. Guidelines for drinking-water quality. (Second Edition) Vol 2. Health criteria and other supporting information. Geneva: World Health Organization; 1996.
34. Litter MI, Ingallinella AM, Olmos V, Savio M, Difeo G, Botto L, et al. Arsenic in Argentina: Occurrence, human health, legislation and determination. *Sci Total Environ*. 2019;676:756-766.
35. C J Chen, Y C Chuang, T M Lin, H Y Wu. Malignant Neoplasms Among Residents of a Blackfoot Disease-Endemic Area in Taiwan: High-Arsenic Artesian Well Water and Cancers. *Cancer Res*. 1985;45:5895-9.
36. C Hopenhayn-Rich, M L Biggs, A Fuchs, R Bergoglio, E E Tello, H Nicolli, et al. Bladder Cancer Mortality Associated with Arsenic in Drinking Water in Argentina. *Epidemiology* 1996;7:117-24.
37. Fernández MI, López JF, Vivaldi B, Coz F. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure. *J Urol*. 2012;187:856-61.
- *38. Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Sterbis JR, Vora KC, Bochner BH, et al. Impact of Previous Radiotherapy for Prostate Cancer on Clinical Outcomes of Patients With Bladder Cancer. *J Urol*. 2010;183:1751-6.
39. Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer*. 2006 1; 107:991-8.
40. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, et al. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol* 2013; 31:1628-34.
- *41. Huang J, Kestin LL, Ye H, et al. Analysis of second malignancies after modern radiotherapy versus prostatectomy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2011;98:81–86.
- *42. Suriano F, Altobelli E, Sergi F, Buscarini M. Bladder Cancer After Radiotherapy for Prostate Cancer. *Rev Urol*. 2013; 15: 108–112.
43. Pearson RM, Soloway MS. Does cyclophosphamide induce bladder cancer? *Urology* 1978;11:437-447.
44. Saito Y, Kumamoto T, Shiraiwa M, Sonoda T, Arakawa A, Hashimoto H, et al. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in young patients with solid tumors: A single institution study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018 Oct;14:e460-e464.
45. Monach PA, Arnold LM, Peter A. Incidence and Prevention of Bladder Toxicity From Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases A Data-Driven Review *Merkel Arthritis Rheum* . 2010;62:9-21.
46. Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, y cols. Bladder and Kidney Cancer Following Cyclophosphamide Therapy for Non-Hodgkin's Lymphoma. *JNCI* 1995; 87: 524–531.
47. IARC, PHENACETIN. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100A-25.pdf>. Consulta abril 2020.
- *48. Zhang H, Jiang D, Li X. Use of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Bladder Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *PLoS One*. 2013 19;8:e70008.
49. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016;352:i1541
- *50. <https://uroweb.org/guideline/non-muscle-invasive-bladder-cancer/#3>