

Epidemiologija i faktori rizika za nastanak raka mokraćne bešike

Vladan Radosavljević*, Milena Ilić†, Svetlana Janković‡

Vojnomedicinska akademija, ZPM – *Institut za epidemiologiju, Beograd, †Medicinski fakultet, Kragujevac, Medicinski fakultet, ‡Epidemiološki institut, Beograd

K l j u č n e r e č i: mokraćna bešika, neoplazme; epidemiologija; pušenje; kafa; ishrana; voda, zagađivači; urinarni trakt, infekcije; urolitijaza; karcinogeni.

Key words: bladder neoplasms; epidemiology; smoking; coffee; diet; water pollutants; urinary tract infections; urinary calculi; carcinogens.

Epidemiologija raka mokraćne bešike

Najčešći primarni maligni tumor mokraćne bešike je *carcinoma transitiocellulare*. Nastaje od prelaznog epitela i čini između 80 i 90% svih malignih tumora bešike (1). Sledeći po učestalosti je *carcinoma planocellulare* (3–7%) i nešto je benigniji od prethodnog. U 1–2% slučajeva javljaju se adenokarcinomi koji vode poreklo od periprostatah i periuretralnih žlezda ili urahusa. Pored ovih primarnih tumora, izuzetno retko (1%) mogu se javiti i primarni maligni sarkomi (2, 3).

Rak mokraćne bešike je jedanaesti po učestalosti među malignim tumorima u svetu. Samo u 1996. godini registrovano je 310 000 novoobolelih, što je činilo oko 3% svih novodijagnostikovanih slučajeva raka (4). Stope incidencije su najviše u Severnoj Americi, Evropi, Severnoj Africi i Kini. Incidencija ovog malignoma je generalno u porastu, naročito u ekonomski razvijenim zemljama. Preko 50% slučajeva registrovano je u razvijenom svetu (4).

Stopa incidencije raka mokraćne bešike varira u rasponu od jedan do deset puta među različitim zemljama. U evropskim zemljama stope incidencije se kreću u rasponu od 10,5/100 000 do 33,5/100 000 za muškarce i od 1,3/100 000 do 7/100 000 za žene (5). Sharma i saradnici navode da je u Indiji rak mokraćne bešike kod muškaraca najučestaliji i da čini 9,1% svih kancera (6). U tropskim i subtropskim oblastima, gde je *Schistosoma haematobium* endemska, rak mokraćne bešike je najčešći kancer kod muškaraca, a drugi po učestalosti kod žena (7).

Prema podacima iz pedeset zemalja sa svih kontinenata postoje velike razlike u mortalitetu od raka mokraćne bešike. Stope se kreću od manje od 1/100 000 u nekim zemljama Azije i Latinske Amerike (Honduras, Gvatemala), pa do 20/100 000 i više za neke evropske zemlje (Italija, Španija) (8).

Prema podacima s početka devedesetih godina incidencija raka mokraćne bešike je od 2 do 5 puta veća kod muškaraca nego kod žena (9, 10). Tri četvrtine svih slučajeva raka mokraćne bešike javlja se kod muškaraca kod kojih je to osmi karcinom po učestalosti (4). Distribucija obolelih po polu ukazuje da je u našem istraživanju bilo 3,8 puta više obolelih muškaraca nego žena (11, 12).

Prema američkim autorima rak mokraćne bešike je primarno bolest belih muškaraca. Stopa incidencije kod crnaca je za oko 50% niža nego kod belaca (10). Kod Azijata i Hispano grupa učestalost obolevanja je nešto niža nego kod belaca, a najniža je kod Indijanaca (10). Rizik da obole od raka mokraćne bešike za belce iznosi 2,8%, dok je za crnce 0,9%, belkinje 1% i crnkinje 0,6% (13). Hartge i saradnici navode incidenciju od 18,2 na 100 000 godišnje za belu populaciju i 9,8 na 100 000 godišnje za crnu populaciju (14).

Faktori rizika za nastanak raka mokraćne bešike

Mada postoje brojni radovi o mogućim etiološkim faktorima za rak mokraćne bešike, rezultati su često kontradiktorni, pa je i njihov uticaj nedovoljno poznat (8, 15–18).

Smatra se da je 40–50% svih slučajeva raka mokraćne bešike uzrokovano pušenjem duvana (10). Naši rezultati, takođe, ukazuju na pušenje kao jedan od najvažnijih faktora rizika za pojavu bolesti (11, 19, 20).

Aromatični amini nađeni u duvanskom dimu utiču na razvoj raka mokraćne bešike. Studije novijeg datuma pokazale su da postoji genski determinisana bioaktivacija i detoksikacija kancerogenih aromatičnih amina (21, 22). Enzimi uključeni u detoksikaciju su glutathion-S-transferaza i N-acetiltransferaza. Alteracije hromozoma 13 i 17 odgovornih za njihovu sintezu javljaju se u približno 50% i 33% slučajeva (23). Pušači, tzv. spori acetilatori (metabolički fenotipovi) imaju veći rizik za nastanak raka mokraćne bešike (24).

Nemački istraživači izveštavaju o 55% sporih acetilatora u opštoj populaciji. U populaciji profesionalno izloženoj aromatičnim aminima taj broj raste do 65% (24).

Često pominjan faktor rizika je konzumiranje kafe (16, 25–31). Neki autori navode povećanje rizika samo kod izrazitih konzumenata kafe (pet šoljica i više dnevno) (32). Međutim, ima i suprotnih nalaza (33). Prema rezultatima naše studije postoji slaba pozitivna korelacija između konzumiranja kafe i rizika za nastanak raka mokraćne bešike (20).

O uticaju alkohola na nastanak kancera mokraćne bešike ima dosta kontroverzi (32). Pojedini autori navode da ne postoji signifikantna povezanost između konzumiranja alkohola i raka mokraćne bešike (16, 34, 35).

Novija ispitivanja pokazuju da je konzumiranje alkohola u pozitivnoj korelaciji sa pojavom raka mokraćne bešike (8, 25, 36), naročito upotreba piva (15). U našoj studiji uočena je statistički značajna razlika između obolelih i kontrola u pogledu konzumiranja piva i žestokih pića. Oboleli su ih češće koristili (20).

Murata i saradnici (26) govore o sinergističkom dejstvu alkohola i duvana na pojavu raka mokraćne bešike.

Većina epidemioloških podataka o vezi između konzumiranja čaja i rizika za nastanak raka mokraćne bešike odnosi se na konzumiranje crnog čaja, čiji unos nije udružen sa nastankom raka mokraćne bešike (37). Procena o povezanosti konzumiranja zelenog čaja i rizika za nastanak raka mokraćne bešike zbog malog broja raspoloživih podataka nije moguća (32). U našoj studiji konzumiranje raznih vrsta čajeva (uglavnom domaćih) nije bilo povezano sa nastankom pomenutog malignoma (11).

Porodična predispozicija za rak mokraćne bešike zabeležena je u nekoliko anamnestičkih studija (38–40). Kantor i saradnici su zapazili da je rizik od pojave bolesti bio naročito visok ako je postojala udruženost naslednih i spolnosredinskih faktora (41). U našoj studiji nije nađena familijarna agregacija malignih tumora mokraćne bešike (11).

Bugarski autori navode deset puta veću incidenciju malignih tumora mokraćne bešike u oblastima sa endemskom nefropatijom (42, 43). Jugoslovenski autori negiraju povezanost endemske nefropatije sa neoplazmama mokraćne bešike (44, 45).

Za *Schistosomu haematobium* se već 80 godina veruje da povećava rizik za nastanak raka mokraćne bešike. Inci-

dencija pomenutog malignoma je visoka u zemljama sa endemskom šistosomijazom (46).

O infekciji kao faktoru rizika za rak mokraćne bešike postoje kontradiktorni podaci (38, 47, 48). Najveći relativni rizik (RR=15) za urinarne infekcije koje su se javile do pet godina pre pojave klinički ispoljenog tumora mokraćne bešike registrovali su Gonzales i saradnici (49). Da je pojava cistitisa značajno udružena (RR=1,8) sa nastankom pomenute neoplazme navode nemački (50) i italijanski autori (RR=3,8) (51). Nakata i koautori navode kao signifikantno češće prisustvo cistitisa u studijskoj grupi (52). Prema Petroviću infekcije mokraćne bešike su faktor rizika za nastanak raka mokraćne bešike (53).

Stonehill i saradnici navode prisustvo urinarnog katetera u bešici i cističnu urolitijazu kao statistički signifikantne faktore rizika za rak mokraćne bešike (54). Dugotrajna iritacija sluzokože mokraćne bešike izazvana prisustvom urinarnog katetera može dovesti do stvaranja nitrozamina, potencijalnih kancerogena (55). Rosin i saradnici su pokazali da hronična inflamacija uzrokuje veća genska oštećenja zapaljenih tkiva, što ima za posledicu i nastanak tumora (56). Delnay i koautori u studiji, koja je obuhvatila 208 ispitanika sa hroničnim urinarnim kateterom, govore o pojavi čitavog spektra inflamatornih i proliferativnih promena u bešici (57). Urinarna staza može povećati rizik za rak mokraćne bešike. Retko mokrenje dovodi do visoke koncentracije urina intenzivirajući kontakt sa epitelom (58). Tricker i koautori govore o velikoj kontaminaciji urina aerobnim bakterijama koje su u stanju da redukuju nitrate u nitrite (*E. Colli*, *Proteus*, *Klebsiela*) kod paraplegičnih bolesnika (59). Urin obolelih od raka mokraćne bešike je sadržavao visok nivo nitrozamina, što u kontrolnoj grupi nije nađeno. Sledio je zaključak da su pojedine bakterijske vrste odgovorne za nastanak N-nitrozo jedinjenja u mokraći koja mogu biti uzrok kancerogeneze.

U našem radu ranije infekcije mokraćne bešike i prisustvo kamena u bubregu bili su relevantni činioci za pojavu raka mokraćne bešike (11).

Važno je istaći i etiopatogenetsku ulogu pojedinih vrsta lekova. Acetaminofen je metabolit fenacetina, leka na koji je ukazano kao na uzročni agens za nastanak raka bubrega i mokraćne bešike. Podaci o njegovom kancerogenom efektu su oskudni i kontradiktorni (52, 60, 61). Ciklofosamid, lek koji se koristi od ranih 50-ih godina u terapiji malignih bolesti povezivan je sa nastankom raka mokraćne bešike (62–64). Tokom 60-ih godina hlornafazin, antineoplastični lek je, takođe, inkriminisan kao preparat odgovoran za nastanak neoplazme mokraćne bešike (65). Dve studije realizovane u našoj zemlji ne navode povezanost upotrebe analgetika sa nastankom raka mokraćne bešike (11, 53).

Novija istraživanja ukazuju na inverznu udruženost između tretmana barbituratima i rizika za nastanak raka mokraćne bešike kod aktuelnih i bivših pušača, što je u skladu s hipotezom da određeni enzimi deaktiviraju kancerogene iz duvanskog dima (66).

U poslednjih dvadesetak godina sve je više dokaza da socioekonomski i kulturološki faktori igraju važnu ulogu u

etiologiji tumora bešike, možda čak i važniju od profesionalnog okruženja.

Rizične profesije za nastanak ovog malignoma su: radnici u industriji boja (67, 68), industriji gume (69), industriji kože (70, 71), farbari i moleri (72), radnici u industriji herbicida (73), industriji aluminijuma (74), profesionalni vozači (15, 75).

Od faktora ishrane najčešće se pominju ukupni unos masti (15) i pržena hrana (76), konzumiranje vode kontaminirane hlorovanim ugljovodonicima (77), a od navika pušenje duvana (52) i konzumiranje kafe (25).

Podaci o uticaju hrane bogate životinjskim mastima i holesterolom na nastanak raka mokraćne bešike prilično su konzistentni u smislu pojave bolesti (8, 15, 78), mada postoje i suprotni nalazi (16, 79).

Većina autora ukazuje na konzumiranje mesa kao faktor rizika za nastanak raka mokraćne bešike (16, 34, 80), iako ima i suprotnih rezultata (73, 81). Naši rezultati su pokazali da ishrana bogata životinjskim mastima, unos mesnih konzervi i iznutrica (džigerice) deluje kao faktor rizika, a konzumiranje junetine protektivno na pojavu raka mokraćne bešike (11, 19).

Ako visoka potrošnja pržene hrane doprinosi povećanom riziku, onda su heterociklični amini najverovatnije odgovorni za to. Heterociklični amini su potencijalni kancerogeni i nađeni su i u prženom i u pečenom mesu (82, 83). Nedavna eksperimentalna studija je pokazala kancerogenost heterocikličnih amina za mokraćnu bešiku kod eksperimentalnih pacova (84). U našoj studiji maslinovo ulje u ishrani je delovalo protektivno, a kukuruzno kao faktor rizika za pojavu bolesti (11).

Rezultati studija o ulozi konzumiranja jaja u etiopatogenezi raka mokraćne bešike mogu se klasifikovati u dve grupe. Prva grupa autora beleži statistički signifikantno povećanje rizika sa povećanim konzumiranjem jaja (78, 85), što je u skladu sa našim rezultatima (11). Druga grupa autora ukazuje da konzumiranje jaja nije udruženo sa nastankom pomenutog malignoma (16, 34, 80).

Većina autora smatra da konzumiranje mleka i mlečnih proizvoda nije suštinski povezano sa nastankom raka mokraćne bešike (34, 80). Manji broj istraživača govori o smanjenju rizika kod konzumenata (16, 86). Prema našim rezultatima konzumiranje posnih mlečnih proizvoda deluje protektivno, a konzumiranje masnih mlečnih proizvoda kao faktor rizika za nastanak raka mokraćne bešike (11).

Različita su tumačenja uticaja vode za piće na nastanak raka mokraćne bešike. Najčešće su u pitanju kancerogeni koji mogu biti u njoj rastvoreni. Upotreba pijaće vode zagađene trihloretilenom, tetrahloretilenom i sličnim hlorovanim ugljovodonicima prema ispitivanjima u Ilinoisu bila je u pozitivnoj korelaciji s pojavom raka mokraćne bešike (77). Pijaća voda koja je sadržavala 50 i više mikrograma po litru arsena bila je udružena s pojavom kancera (87).

Hlorinacija i fluorizacija vode mogu biti udružene s razvojem raka mokraćne bešike. Hlor reaguje sa organskim materijama u vodi stvarajući halogene ugljovodonike kao

nusproizvode. U svakoj od ovih asocijacija faktori domaćina mogu doprineti povećanoj toksičnosti ovih materija ili ih detoksikovati. Kod muškaraca pušača konzumiranje hlorisane vode i pušenje uzajamno su pojačavali rizik, dok kod muškaraca nepušača i žena bez obzira na pušački status nije zabeležena povezanost između konzumiranja hlorisane vode i raka mokraćne bešike (88). Pojedini autori navode povećanje rizika za nastanak bolesti kod konzumenata hlorisane vode (89, 90), dok drugi istraživači ne navode povezanost (91, 92). U našoj studiji konzumiranje mineralne vode je smanjivalo, a konzumiranje gaziranih pića povećavalo rizik za rak mokraćne bešike (11).

Većina istraživača navodi protektivni efekat voća i povrća za nastanak raka mokraćne bešike (34, 91, 93–95). Neki autori ukazuju da nema udruženosti pojedinih vrsta voća i povrća i pojave malignoma mokraćne bešike (17, 76, 96). Izuzetno je redak slučaj pozitivne korelacije unosa voća i povrća i razvoja pomenute neoplazme (36). Prema našim rezultatima ishrana bogata povrćem (zelje, kelj, krastavac) i voćem (kruške, trešnje, mandarine) smanjuje rizik za nastanak raka mokraćne bešike, dok konzumiranje konzervisanog voća i povrća (turšije i voćnih džemova) deluje kao faktor rizika za navedeni malignom (11, 19). Pojedini sastojci voća i povrća (karotenoidi, vitamin C i retinol) smatraju se protektivnim supstancama kod nastanka raka mokraćne bešike (73, 76). Suprotno tome, najnovija istraživanja ukazuju da unos određenih sastojaka voća i povrća, karotenoida (alfa-karoten, beta-karoten, lutein i likopen) i flavonoida (kvercetin, kempferol, miricetin i luteolin) ne deluje protektivno kod nastanka raka mokraćne bešike (97).

Podaci o uticaju minerala na pojavu raka mokraćne bešike su veoma oskudni, kako po broju studija, tako i po broju minerala koji su istraživani (32). Rezultati najnovije američke prospektivne studije ukazuju da unos kalijuma, natrijuma, kalcijuma, magnezijuma, fosfora i gvožđa nije signifikantno povezan sa nastankom neoplazmi mokraćne bešike, dok je za E i C vitamin nađena protektivna povezanost (98).

U zaključku treba naglasiti da je uglavnom poznat mehanizam dejstva pušenja na nastanak raka mokraćne bešike, a rezultati veoma konzistentni. Za kafu i alkohol rezultati su prilično nekonzistentni, najverovatnije da spadaju u slabe kancerogene, odnosno kokancerogene. Nasledna predispozicija i endemska nefropatija kao faktori rizika za nastanak raka mokraćne bešike zabeleženi su u nekoliko stranih studija, dok domaći autori negiraju takvu povezanost. Većina autora navodi infekciju i urolitijazu (hroničnu iritaciju) kao faktor rizika za rak mokraćne bešike. Uloga pojedinih medikamenata je prilično kontradiktorna, a kao inkriminisani preparati navode se: fenacetin, ciklofosamid i hlornafazin. Visok rizik za nastanak raka mokraćne bešike zabeležen je kod zaposlenih u sledećim profesijama/industrijama: farbari, moleri, profesionalni vozači, u industriji boja, gume, kože, herbicida i aluminijuma.

Najkontroverzniji deo etiologije raka mokraćne bešike odnosi se na ishranu. Hrana bogata životinjskim mastima i holesterolom, mesne konzerve, iznutrice (džigerica), jaja

predstavljaju namirnice označene od većine autora kao faktori rizika za rak mokraćne bešike. Većina istraživača navodi protektivni efekat voća i povrća na nastanak raka mokraćne bešike. Hlorinacija vode može biti udružena s nastankom raka mokraćne bešike.

Na kraju, u kontekstu ekstremno kompleksne etiopatogeneze, određena ograničenja dosadašnjih studija trebalo bi da budu razmatrana pri evaluaciji njihovih rezultata. Jedan od najvećih nedostataka je svakako pristrasnost u sećanju u anamnestičkim studija naročito kod sećanja učestalosti konzumiranja pića i hrane. Činjenica je da je u nekim studijama anketar bio svestan statusa obolelog/kontrole prilikom anke-

tiranja. Ipak, sve ove studije dale su dragoceni doprinos izučavanju epidemiologije i faktora rizika za rak mokraćne bešike. Dosadašnji rezultati istraživanja upućuju na neophodnost daljeg ispitivanja etiologije malignih tumora mokraćne bešike.

Buduće studije treba da povećaju naše razumevanje multifaktornog i višefaznog procesa nastanka pomenute neoplazme i ukažu na preventivne mere za smanjenje učestalosti njene pojave. Evidentno je da se boljom zaštitom na radu ugroženih profesija, promenom načina ishrane i navika, pre svega pušenja duvana može u značajnoj meri smanjiti rizik za pojavu raka mokraćne bešike.

L I T E R A T U R A

1. Robbins SL. Pathologic basis of disease. Zagreb: Školska knjiga; 1985. (in Serbian)
2. Friedell GH, Bell JR, Burney SW, Soto EA, Tiltman AJ. Histopathology and classification of urinary bladder carcinoma. Urol Clin North Am 1976; 3(1): 53–70.
3. Brawn PN. Interpretation of bladder biopses. 1st ed. NY: Raven Press; 1984.
4. WHO. The World Health Report. Geneva: WHO; 1997.
5. Pirastu R, Iavarone I, Comba P. Bladder cancer: a selected review of the epidemiological literature. Ann Ist Super Sanita 1996; 32(1): 3–20.
6. Sharma RG, Ajmera R, Saxena O. Cancer profile in eastern Rajasthan. Indian J Cancer 1994; 31(3): 160–73.
7. 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(1): 45–59.
8. Hebert JR, Miller DR. A cross-national investigation of diet and bladder cancer. Eur J Cancer 1994; 30A(6): 778–84.
9. Parkin DM, Muir CS, Whelan SI. Cancer incidence in five continents. Vol. 4. Lyon: IARC Scientific Publications; 1993.
10. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1992; 6(1): 1–30.
11. Radosavljević V. Epidemiologic investigation of risk factors for the development of bladder cancer [dissertation]. Beograd: Medicinski fakultet; 1999. (in Serbian)
12. Radosavljević V, Marković-Denić Lj. Some descriptive epidemiologic characteristics of patients with bladder cancer. Glas Inst Zašt Zdr Srb 1999; 73(3–4): 109–11. (in Serbian)
13. Seidman H, Mushinski MH, Gelb SK, Silverberg E. Probabilities of eventually developing or dying of cancer – United States, 1985; CA Cancer J Clin 1985; 35(1): 36–56.
14. Hartge P, Silverman DT, Schairer C, Hoover RN. Smoking and bladder cancer risk in blacks and whites in the United States. Cancer Causes Control 1993; 4(4): 391–4.
15. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Etiology, pathogenesis and epidemiology of urothelial tumors. Verh Dtsch Ges Pathol 1993; 77: 147–56.
16. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. Ann Epidemiol 1993; 3(3): 211–6.
17. Riboli E, Gonzales CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Izarzugaza I, Escobar A, et al. Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study. Int J Cancer 1991; 49(2): 214–9.
18. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, Cox CE. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. J Urol 1996; 155(4): 1248–50.
19. Radosavljević V, Janković S, Marković-Denić Lj. Risk factors for the development of bladder cancer. Srp Arh Celok Lek 2001; 129(7–8): 180–2. (in Serbian)
20. Radosavljević V, Janković S, Marinković J, Đokić M. Some habits as risk factors for bladder cancer. J BUOn 2001; 6: 435–9.
21. Kadlubar FF. Biochemical individuality and its implications for drug and carcinogen metabolism: recent insights from acetyltransferase and cytochrome P4501A2 genotyping and genotyping in humans. Drug Metab Rev 1994; 26(1–2): 37–46.
22. Spruck CH 3rd, Ohnseit PF, Gonzalez-Zulueta M, Esrig D, Miyao N, Tsai YC, et al. Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer Res 1994; 54(3): 784–8.
23. Reznikoff CA, Belair CD, Yeager TR, Savelieva E, Bléloch RH, Puthenveetil JA, et al. A molecular genetic model of human bladder cancer pathogenesis. Semin Oncol 1996; 23(5): 571–84.

24. Schops W, Prior V, Golka K, Blaszkewicz M, Cascorbi I, Roots I, et al. Clinical relevance of acetylator phenotyping in 196 urothelial tumor patients. *Urologe A* 1997; 36(1): 64-7.
25. Donato F, Fazioli R, Aulenti V, Chiesa R, Gelatti U, Porru S. Bladder tumors and the consumption of coffee and alcohol: a hospital case-control study in the province of Brescia. *Epidemiol Prev* 1996; 20(2-3): 217-8.
26. Murata M, Takayama K, Choi BC, Pak AW. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer. *Cancer Detect Prev* 1996; 20(6): 557-65.
27. Vena JE, Graham S, Freudenheim J, Marshall J, Zielesny M, Swanson M, et al. Drinking water, fluid intake, and bladder cancer in western New York. *Arch Environ Health* 1993; 48(3): 191-8.
28. Gremy F, Momas I, Daures JP. Risk factors in bladder cancer. A case-control study in the department of Hérault, France. *Bull Acad Natl Med* 1993; 177(1): 47-60.
29. Escolar-Pujolar A, Gonzalez CA, Lopez-Abente G, Errezola M, Izarzugaza I, Nebot M, et al. Bladder cancer and coffee consumption in smokers and non-smokers in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22(1): 38-44.
30. D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Benichou J. Attributable risks for bladder cancer in northern Italy. *Ann Epidemiol* 1995; 5(6): 427-31.
31. Sala M, Cordier S, Chang-Claude J, Donato F, Escolar-Pujolar A, Fernandez F, et al. Coffee consumption and bladder cancer in nonsmokers: a pooled analysis of case-control studies in European countries. *Cancer Causes Control* 2000; 11(10): 925-31.
32. *World Cancer Research Fund*. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 1997. p. 338-61.
33. Stensvold I, Jacobsen BK. Coffee and cancer: a prospective study of 43000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1994; 5(5): 401-8.
34. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Bladder cancer in a low risk population: results from the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol* 1991; 133(3): 230-9.
35. Zeegers MP, Volovics A, Dorant E, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Alcohol consumption and bladder cancer risk: results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001; 153(1): 38-41.
36. Momas I, Daures JP, Festy B, Bontoux J, Gremy F. Relative importance of risk factors in bladder carcinogenesis: some new results about Mediterranean habits. *Cancer Causes Control* 1994; 5(4): 326-32.
37. Whittemore AS, Paffenbarger RS Jr, Anderson K, Lee JE. Early precursors of site-specific cancers in college men and women. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74(1): 43-51.
38. Piper JM, Matanoski GM, Tonascia J. Bladder cancer in young women. *Am J Epidemiol* 1986; 123(6): 1033-42.
39. Kiemeny LA, Schoenberg M. Familial transitional cell carcinoma. *J Urol* 1996; 156(3): 867-72.
40. Cartwright RA. Genetic association with bladder cancer. *Br Med J* 1979; 2(6193): 798.
41. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Familial and environmental interactions in bladder cancer risk. *Int J Cancer* 1985; 35(6): 703-6.
42. Pulchev A. Endemic nephropathy in Bulgaria. Beograd: SANU; 1973. p. 15-24. (in French)
43. Nicolov IG, Chernozemsky IN, Petkova-Bocharova T, Stoyanov IS, Stoichev II. Epidemiologic characteristics of urinary system tumors and Balkan nephropathy in an endemic region of Bulgaria. *Eur J Cancer* 1978; 14(11): 1237-42.
44. Janković S, Marinković J, Radovanović Z. Survival of the upper-urothelial-cancer patients from the Balkan nephropathy endemic and nonendemic areas. *Eur Urol* 1988; 15(1-2): 59-61.
45. Radovanović Z, Janković S, Jevremović I. Incidence of tumors of urinary organs in a focus of Balkan endemic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1991; 34: S75-6.
46. Tawfik HN. Carcinoma of the urinary bladder associated with schistosomiasis in Egypt: the possible causal relationship. In: Miller RW, Watanabe S, Fraumeni JF Jr, editors. *Unusual Occurrences as Clues to Cancer Etiology*. Tokyo: Japan Sci Soc Press; 1988. p. 197-209.
47. Wynder EL, Onderdonk J, Mantel N. An epidemiological investigation of cancer of the bladder. *Cancer* 1963; 16: 1388-407.
48. Kjaer SK, Knudsen JB, Sorensen BL, Moller Jensen O. The Copenhagen case-control study of bladder cancer. V. Review of the role of urinary-tract infection. *Acta Oncol* 1989; 28(5): 631-6.
49. Gonzalez CA, Errezola M, Izarzugaza I, Lopez-Abente G, Escolar, Nebot M, et al. Urinary infection, renal lithiasis and bladder cancer in Spain. *Eur J Cancer* 1991; 27(4): 498-500.
50. Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R. Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany: a case-control study. *Cancer* 1992; 69(7): 1776-90.
51. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. Genital and urinary tract diseases and bladder cancer. *Cancer Res* 1991; 51(2): 629-31.
52. Nakata S, Sato J, Ohtake N, Imai K, Yamanaka H. Epidemiological study of risk factors for bladder cancer. *Hinyokika Kiyo* 1995; 41(12): 969-77.
53. Petrović B. Epidemiologic study of bladder cancer [dissertation]. Niš: Medicinski fakultet; 1996. (in Serbian)
54. Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, Cox CE. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol* 1996; 155(4): 1248-50.

55. Wall BM, Dmochowski RR, Malecha M, Mangold T, Bobal MA, Cooke CR. Inducible nitric oxide synthase in the bladder of spinal cord injured patients with a chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 2001; 165(5): 1457-61.
56. Rosin MP, Anwar WA, Ward AJ. Inflammation, chromosomal instability and cancer: the shistosomiasis model. *Cancer Res*. 1994; 54(7 Suppl): 19295-336.
57. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999; 161(4): 1106-8.
58. Braver DJ, Modan M, Chetrit A, Lusky A, Braf Z. Drinking, micturition habits, and urine concentration as potential risk factors in urinary bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 78(3): 437-40.
59. Tricker AR, Stickler DJ, Chawla JC, Preussmann R. Increased urinary nitrosamine excretion in paraplegic patients. *Carcinogenesis* 1991; 12(5): 943-6.
60. Fokkens W. Phenacetin abuse related to bladder cancer. *Environ Res* 1979; 20(1): 192-8.
61. McCredie M, Stewart JH, Ford JM, Mac Lennan RA. Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women. *Br J Urol* 1983; 55: 220-4.
62. International Agency for Research on Cancer. Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. Vol 26. Lyon: IARC; 1981.
63. Levine LA, Richie JP. Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol* 1989; 141(5): 1063-9.
64. Pederson-Bjerdaard J, Ersboll J, Hansen VL, Sorensen BL, Chirstoffersen K, et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988; 318(16): 1028-32.
65. Thiede T, Christensen BC. Bladder tumours induced by chlornaphazine. A five-year follow-up study of chlornaphazine-treated patients with polycythaemia. *Acta Med Scand* 1969; 185(172): 133-7.
66. Habel LA, Bull SA, Friedman GD. Barbiturates, smoking, and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(11): 1049-50.
67. Piolatto G, Negri E, La Vecchia C, Pira E, Decarli A, Peto J. Bladder cancer mortality of workers exposed to aromatic amines: an updated analysis. *Br J Cancer* 1991; 63(3): 457-9.
68. Barbone F, Franceschi S, Talamini R, Bidoli E, La Vecchia C. Occupation and bladder cancer in Pordenone (north-east Italy): a case-control study. *Int J Epidemiol* 1994; 23(1): 58-65.
69. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: ARC; 1987.
70. Marrett LD, Hartge P, Meigs JW. Bladder cancer and occupational exposure to leather. *Br J Ind Med* 1986; 43(2): 96-100.
71. Vineis P, Magnani C. Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int J Cancer* 1985; 35(5): 599-606.
72. Myslak ZW, Bolt HM, Brockmann W. Tumors of the urinary bladder in painters: a case-control study. *Am J Ind Med* 1991; 19(6): 705-13.
73. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Occupation and the risk of bladder cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19(2): 264-8.
74. Tremblay C, Armstrong B, Theriault G, Brodeur J. Estimation of risk of developing bladder cancer among workers exposed to coal tar pitch volatiles in the primary aluminium industry. *Am J Ind Med* 1995; 27(3): 335-48.
75. Zaridze DG, Nekrasova LI, Basieva TKh. Increased risk factors for the occurrence of bladder cancer. *Vopr Onkol* 1992; 38(9): 1066-73.
76. Bruemmer B, White E, Vaughan TL, Cheney CL. Nutrient intake in relation to bladder cancer among middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996; 144(5): 485-95.
77. Mallin K. Investigation of a bladder cancer cluster in northwestern Illinois. *Am J Epidemiol* 1990; 132(1 Suppl): S96-101.
78. Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR. Dietary factors and the incidence of cancer of the urinary bladder. *Am J Epidemiol* 1988; 127(6): 1179-91.
79. Kitano M, Mori S, Chen T, Murai T, Fukuchima S. Lack of promoting effects of alpha-linolenic, linoleic or palmitic acid on urinary bladder carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86(6): 530-4.
80. Steineck G, Norell SE, Feychting M. Diet, tobacco and urothelial cancer. A 14-year follow-up of 16,477 subjects. *Acta Oncologica* 1988; 27(4): 323-7.
81. Claude J, Kunze E, Frentzel-Beyme R, Paczkowski K, Schneider I, Schubert H. Life-style and occupational risk factors in cancer of the lower urinary tract. *Am J Epidemiol* 1986; 124(4): 578-89.
82. Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H, Sugimura T. Food-derived mutagens and carcinogens. *Cancer Res* 1992; 52(7 Suppl): 2092s-8s.
83. Cohen SM, Shirai T, Steineck G. Epidemiology and etiology of premalignant and malignant urothelial changes. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; (205): 105-15.
84. Takahashi M, Toyoda K, Aze Y, Furuta K, Mitsumori K, Hayashi Y. The rat urinary bladder as a new target of heterocyclic amine carcinogenicity: tumor induction by 3-amino-1-methyl-5H-pyrido[4, 3-b] indole acetate. *Jpn J Cancer Res* 1993; 84(8): 852-8.

85. Vena JE, Graham S, Freudenheim J, Marshall J, Zelezný M, Swanson M, et al. Diet in the epidemiology of bladder cancer in western New York. *Nutr Cancer* 1992; 18(3): 255–64.
86. Mettlin C, Graham S. Dietary risk factors in human bladder cancer *Am J Epidemiol* 1979; 110(3): 255–63.
87. Morales KH, Ryan L, Kuo TL, Wu MM, Chen CJ. Risk of internal cancers from arsenic in drinking water. *Environ Health Perspect* 2000; 108(7): 655–61.
88. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. Drinking water source and chlorination byproducts I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998; 9(1): 21–8.
89. Kantor KP, Hoover R, Hartge P, Mason TJ, Silverman DT, Altman R, et al. Bladder cancer, drinking water source, and tap water consumption: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79(6): 1269–79.
90. Zierler S, Feingold L, Danley RA, Craun G. Bladder cancer in Massachusetts related to chlorinated and chloraminated drinking water: a case-control study. *Arch Environ Health* 1988; 43(2): 195–200.
91. Wilkins JR 3rd, Comstock GW. Source of drinking water at home and site-specific cancer incidence in Washington county, Maryland. *Am J Epidemiol* 1981; 114(2): 178–90.
92. Bean JA, Isacson P, Hausler WJ Jr, Kohler J. Drinking water and cancer incidence in Iowa. Trends and incidence by source of drinking water and size of municipality. *Am J Epidemiol* 1982; 116(6): 912–23.
93. Hirayama T. Life-style and mortality. Basel: Karger; 1990.
94. Peluso M, Airoidi L, Magagnotti C, Fiorini L, Munnia A, Hautefeuille A, et al. White blood cell DNA adducts and fruit and vegetable consumption in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2000; 21(2): 183–7.
95. Nagano J, Kono S, Preston DL, Moriwaki H, Sharp GB, Koyoma K, et al. Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int J Cancer* 2000; 86(1): 132–8.
96. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer* 1992; 66(4): 673–9.
97. Garcia R, Gonzalez CA, Agudo A, Riboli E. High intake of specific carotenoids and flavonoids does not reduce the risk of bladder cancer. *Nutr Cancer* 1999; 35(2): 212–4.
98. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol* 2000; 152(12): 1145–53.
- Rad je primljen 21. XII 2001. god.