



DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2312](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2312)

## Consumo de cigarrillo y su asociación con el desarrollo de tumor vesical

**Daniela Diaz Hernández**

[ddiazh97@gmail.com](mailto:ddiazh97@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-9311-6322>

Médico General, Universidad de Cartagena

**Juan Carlos Canchila García**

<https://orcid.org/0000-0001-9357-3665>

Médico General, Universidad del Sinú, Cartagena

**Jesús Fernando Chía Peñaranda**

<https://orcid.org/0000-0001-7672-4492>

Médico General, Universidad Autónoma de Bucaramanga

**Fernando Jose Dumar Otero**

<https://orcid.org/0000-0002-2836-9307>

Médico General, Universidad Libre, Barranquilla

**Juan Camilo Gasca Nuñez**

<https://orcid.org/0000-0002-8577-0738>

Médico General, Universidad Icesi, Cali

**Ivonne Nathalia Males Salazar**

<https://orcid.org/0000-0003-1035-5991>

Médico General, Universidad Icesi, Cali

**Sebastián Alberto Álvarez Vélez**

<https://orcid.org/0000-0002-3732-4821>

Médico Interno, Universidad del Sinú, Montería.

**Rosana Alvarez Potes**

<https://orcid.org/0000-0001-5925-2366>

Enfermera, Universidad Tecnológica del Chocó Diego Luis Córdoba

Correspondencia: [ddiazh97@gmail.com](mailto:ddiazh97@gmail.com)

Artículo recibido: 28 abril 2022. Aceptado para publicación: 15 mayo 2022.

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Como citar: Diaz Hernández, D., Canchila García, J. C., Chía Peñaranda, J. F., Dumar Otero, F. J., Gasca Nuñez, J. C., Males Salazar, I. N., Álvarez Vélez, S. A., & Alvarez Potes, R. (2022). Consumo de cigarrillo y su asociación con el desarrollo de tumor vesical. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(3), 1559-1572. DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v6i3.2312](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i3.2312)

## RESUMEN

Metodología: Se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de enero de 2014 a febrero de 2022; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés. Se utilizaron como palabras clave: Cigarrillo, Desarrollo, Tumor vesical. Resultados: Uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de cáncer de vejiga es el fumar. Las sustancias más importantes y dentro de las que se han estudiado con mayor frecuencia para establecer la relación entre el cigarrillo y tumor vesical son la 2-naftilamina y el 4-aminobifenilo. Diferentes tipos de cigarrillo se han asociado con la misma, como es el caso del cigarrillo de clavo de olor, fumadores de pipas de agua, al igual que los cigarrillos electrónicos. Conclusiones: La presente revisión ofrece información actualizada y detallada sobre la asociación entre el consumo de cigarrillo y el desarrollo de tumor vesical, al igual que los componentes asociados al cigarrillo que son más carcinogénicos.

*Palabras clave:* cigarrillo; desarrollo; tumor vesical.

## Cigarette consumption and its association with the development of bladder tumor

### ABSTRACT

**Methodology:** A narrative review was carried out through various databases from January 2014 to February 2022; the search and selection of articles was carried out in journals indexed in English. The following keywords were used: Cigarette, Development, Bladder tumor. **Results:** One of the strongest risk factors for the development of bladder cancer is smoking. The most important substances and those that have been most frequently studied to establish the relationship between cigarette smoking and bladder tumors are 2-naphthylamine and 4-aminobiphenyl. Different types of cigarettes have been associated with it, such as clove cigarettes, water pipe smokers, as well as electronic cigarettes. **Conclusions:** This review offers updated and detailed information on the association between cigarette consumption and the development of bladder tumors, as well as the components associated with cigarettes that are more carcinogenic.

**Keywords:** *cigarette; development; bladder tumor.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Las hojas de la planta del tabaco fueron cosechadas y fumadas originalmente por los nativos americanos. Fumar tabaco es una práctica de quemar tabaco con el humo inhalado para ser probado y absorbido en el torrente sanguíneo. (1) Alrededor del 23 por ciento de la población mundial fuma cigarrillos. Varios estudios han relacionado el tabaquismo con una variedad de enfermedades devastadoras, como la enfermedad de las arterias coronarias (CAD), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), los cánceres en todos los sistemas de órganos humanos y la disminución de la salud reproductiva. (2)

Fumar tabaco se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollar al menos 17 clases de cánceres humanos. Hay aproximadamente 60 moléculas cancerígenas conocidas, llamadas carcinógenos, en el humo del tabaco. Se ha propuesto que estos carcinógenos dañan directamente el ADN al formar enlaces covalentes con el ADN, formando moléculas llamadas aductos de ADN. (3, 4)

Estos aductos de ADN son piezas dañadas de ADN que, si no se reparan adecuadamente, provocan mutaciones durante la división celular cuando su reproducción da como resultado una copia mutada del ADN. Con el tiempo, estas mutaciones conducen colectivamente a la interrupción del ciclo reproductivo celular normal que conduce a la formación de tumores neoplásicos. (5, 6)

El cáncer de vejiga es cualquier neoplasia que surge de la vejiga urinaria. Es la neoplasia más común del tracto urinario, siendo el carcinoma urotelial el tipo histológico más común. Los factores de riesgo importantes incluyen el tabaquismo, la infección por esquistosomiasis y la exposición ocupacional a ciertas sustancias químicas. (7)

Dado el aumento del consumo de tabaco, cigarrillo, y otros tipos de la misma, y siendo que el cáncer de vejiga es el cuarto cáncer más común en hombres y el octavo en mujeres, conviene realizar este estudio para poder establecer la asociación entre el cigarrillo y el desarrollo del tumor vesical, brindando una información precisa y actualizada.

## 2. ESTRATEGIAS METODOLÓGICAS O MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma inglés de los años 2014 a 2022. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología

DeCS y MeSH los términos: Cigarrillo; Desarrollo; Tumor vesical. En esta revisión se identificaron 102 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de los cuales, 35 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2014, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre la relación entre el consumo de cigarrillo y el desarrollo de tumor vesical. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

### 3. RESULTADOS

#### Fumar y Tumor Vesical

Como ya es bien sabido por diversas bases de datos y literaturas, uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de cáncer de vejiga es el fumar. (8) Las personas que dejaron de fumar tienen un riesgo mucho menor de padecer este tipo de cáncer en comparación con el grupo que es fumador activo, por el constante contacto con este factor de riesgo. Hasta la fecha no se sabe la dosis y la constancia del fumar para el desarrollo de la misma, estos datos aún son inconsistentes. (9)

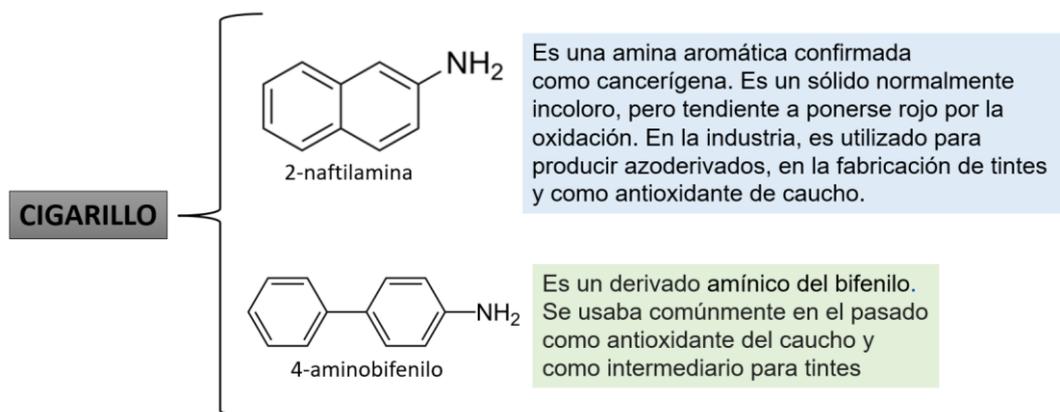
Un estudio realizado por Yueyao et al, incluyó a 143,279 mujeres posmenopáusicas que eran fumadoras, dentro del cual se identificaron a 870 casos de cáncer de vejiga durante un promedio de 14,8 años de seguimiento. (10) En este estudio se identificó que el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga se redujo en un 25% dentro de los primeros 10 años en aquellas mujeres que dejaron de fumar, además siguió disminuyendo a medida que aumentaba el tiempo de cesación. Pero este riesgo aún era alto en comparación con aquellas mujeres que dejaron de fumar después de los 30 años. (11)

Uno de los tipos de cáncer más comunes en todo el mundo, es el cáncer de vejiga, presenta tasas muy altas en Europa y América del Norte siendo comparado con Asia. (11) Se ha visto además que este tipo de cáncer es muy frecuente en hombres, especialmente en aquellos pacientes pertenecientes al grupo de adulto mayor, y las poblaciones de raza blanca, por su gran susceptibilidad genética. Este tipo de cáncer ocupa el cuarto cáncer más común en hombres y el noveno cáncer más común en mujeres, en la población de Estados Unidos. (12)

## Sustancias químicas contenidas en el cigarrillo que son carcinógenas para la vejiga

Las sustancias más importantes y dentro de las que se han estudiado con mayor frecuencia se pueden identificar en la figura 1. (13, 14)

**Figura 1.** Sustancias químicas carcinógenas contenidas en cigarrillo



La sola exposición a estos factores no son los únicos que podrían contribuir al desarrollo de este tipo de cáncer, entre otras podemos encontrar la exposición ocupacional a colorantes, el bajo consumo de frutas y verduras, la obesidad y los antecedentes familiares.

En la tabla 1 podemos ver la asociación de estos compuestos químicos y el desarrollo de cáncer vesical. (15, 16, 17, 18, 19, 20)

**Tabla 1.** 2-naftilamina, 4-aminobifenilo y otras arilaminas asociadas al cáncer vesical

Sustancias químicas	Asociación con el cáncer vesical
2-naftilamina	La producción de colorantes azoicos, como son los antioxidantes en la industria del cable y en la industria del caucho era para lo que se utilizaba el compuesto químico 2-naftilamina. Este compuesto aún se sigue utilizando en los laboratorios como un carcinógeno, También se utiliza para el control de aguas residuales, análisis de agua y ensayos de oxitocinasa. Estos compuestos son secretados especialmente por la orina en forma de metabolitos, conjugados con ácidos. Además de producir el cáncer de vejiga, puede estar asociado con la dermatitis de contacto y la cistitis crónica.

<p><b>4-aminobifenilo</b></p>	<p>Este tipo de compuesto químico se ha identificado que puede causar tumores de vejiga en modelos de ratas. Aunque su papel relacionado con el humo de tabaco y el desarrollo de este tipo de cáncer aun no son del todo claras. Este compuesto químico es considerado como un mutágeno, produciendo diferentes firmas y espectros mutacionales. Esta produce una escisión de nucleótidos y la reparación de la escisión de base e induce la degradación de la proteína de reparación en las células uroteliales.</p>
<p><b>Otras arilaminas</b></p>	<p>Las arilamina bencidina y el <math>\beta</math>-naftilamina, se ha identificado que aumentan hasta 100 veces más el desarrollo de cáncer de vejiga. Por lo que se convierte en uno de los carcinógenos que mayor impacto tiene a nivel mundial. Esta ha mostrado una asociación de dosis-respuesta y daños en el ADN contra 10 genes, especialmente contra CD46, NR4A1, BAX y YWHAZ.</p>

Hasta la fecha se sabe que el aumento del número y la frecuencia del consumo de cigarrillos presentan una fuerte asociación con el desarrollo de cáncer de vejiga, pero aún no se sabe la dosis y el número de cigarrillos que debe consumir por día para el desarrollo de la misma. (21) También faltan muchos estudios de análisis de ensayos clínicos que demuestren la disminución del riesgo de cáncer de vejiga en aquellos pacientes que consumieron alguna vez cigarrillo en comparación de los que nunca lo hicieron. (22, 23)

### **Tipos de cigarrillo asociados al desarrollo de tumor vesical**

#### *Cigarrillo de clavo de olor*

Se ha identificado que el cigarrillo de clavo de olor se ha asociado al desarrollo de cáncer de vejiga. En este tipo de cáncer podremos encontrar dos tipos histológicos de cáncer de vejiga, los cuales son carcinoma urotelial y el carcinoma de células escamosas. (24, 25)

La pared de la vejiga urinaria se compone de 4 capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La mucosa tiene un urotelio normal compuesto por una capa gruesa de cinco a

siete células de epitelio no escamoso estratificado (epitelio de células de transición) de células uniformes con grandes células en forma de paraguas en la parte superior. (26, 27) El carcinoma urotelial se considera el tipo histológico más frecuente asociado al cáncer de vejiga, aproximadamente en un 90%. (28) Este tipo de carcinoma se define como una invasión de la membrana basal o lamina propia o más profunda por células neoplásicas de origen urotelial. Se ha demostrado que este tipo de cáncer invade aproximadamente 2 mm o menos, considerándose como una micro invasión. En la figura 2 podemos evidenciar el carcinoma urotelial a nivel histológico. (29, 31)

**Figura 2.** *Carcinoma urotelial in situ en el contexto de cistitis quística y glandular.*



El carcinoma urotelial de la vejiga urinaria se subdivide según la morfología y la vía en categorías papilar (papiloma, de bajo potencial maligno y carcinoma papilar) y plana (carcinoma urotelial in situ e invasivo). La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el carcinoma urotelial basada en la histopatología como de bajo o alto grado según el grado de anaplasia nuclear y anomalías arquitectónicas.

El carcinoma de células escamosas es un tipo histológico poco común en la vejiga urinaria. Este tipo de carcinoma se divide en dos subtipos. El carcinoma de células escamosas asociado con infección por esquistosomiasis y carcinoma de células escamosas no asociado con esquistosomiasis. (30)

Los antecedentes de cigarrillos de clavo de olor se asocian actualmente con un mayor riesgo de carcinoma urotelial que es mayor en comparación con el carcinoma de células escamosas. (28)

### ***Pipa***

Se ha demostrado que el riesgo de cáncer de vejiga es alto en pacientes con antecedentes de fumar pipa de agua. Las pipas de agua contienen sustancias tóxicas y cancerígenas que se sabe que están asociadas con enfermedades relacionadas con el tabaquismo. Se informa que las pipas de agua de cigarrillos aumentan los niveles de antígeno carcinoembrionario en comparación con los no fumadores. (28)

La carcinogénesis en fumadores de pipas de agua es causada por componentes genotóxicos y clastogénicos contenidos en las pipas de agua, como el alquitrán y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. (26)

### ***Cigarro***

Según el tipo de cigarrillo, el tipo de tabaco que se usa en los cigarros es el tabaco negro. El cigarro tampoco tiene filtros. Se informa que el humo de los cigarros contiene un 200 % de ingredientes mutagénicos por nicotina que los cigarrillos de clavo de olor. El humo del cigarro contiene mezclas peligrosas como aminas aromáticas, alquitrán, monóxido de carbono, benzo pireno y altos niveles de cetona de nitrosamina derivada de la nicotina. Se ha demostrado que el riesgo de cáncer de vejiga aumento en fumadores puros en comparación de los no fumadores. (18)

### ***Cigarrillo eléctrico***

Los cigarrillos electrónicos son cigarrillos a batería que funcionan calentando líquidos (e-líquidos) para producir aerosoles para inhalar para ayudar a los fumadores a dejar de fumar o reducir la intensidad del tabaquismo. Hay tres componentes principales de los e-líquidos, que incluyen propilenglicol y/o glicerol, nicotina y saborizantes. La concentración de nicotina utilizada varía, es decir, de 0 a 36 mg/ml, siendo los niveles de 18 mg/ml los más utilizados. (20)

Se ha informado que los cigarrillos electrónicos contienen carcinógenos como nitrosaminas específicas del tabaco, formaldehído, hidrocarburos poliaromáticos y metales pesados que se sabe que causan malignidad. (20, 31)

## **4. DISCUSIÓN**

El estudio realizado por Moon-Shong et al, demuestran un daño extenso a nivel del ADN de los ratones, expuestos al humo de cigarrillo eléctrico a corto plazo, menor 12 semanas, los daños se evidenciaron a nivel del pulmón, corazón y la mucosa de la vejiga. Este estudio respalda nuestros resultados, dado que el uso de cigarrillo eléctrico se ha vuelto

popular en la última década, conviene saber los posibles efectos que podría conllevar para la salud. Se sabe bien que el humo del tabaco representa una amenaza para la salud, por eso es importante conocer si estos mismos efectos son evidentes en el cigarrillo eléctrico. (32)

Un estudio de cohorte y de casos y controles realizado por Hiroyuki et al, demuestran una fuerte asociación positiva entre fumar cigarrillos y el cáncer de vejiga, llegando a la conclusión de que fumar cigarrillos es un factor de riesgo convincente para el cáncer de vejiga entre los japoneses.(33) Otro estudio realizado por Eugene et al, en el cual realizan una revisión retrospectiva de bases de datos de una institución de pacientes diagnosticados con cáncer de vejiga desde 1987 hasta 2009, en el cual solo incluyen pacientes con carcinoma de células uroteliales y antecedentes de tabaquismo, llegando a la conclusión que los pacientes empedernidos tienen más probabilidad de tener tumores de alto grado con invasión musculo detrusor en la presentación inicial de la enfermedad. (34)

Hasta la fecha no solo se han hecho estudios retrospectivos, de cohortes, de casos y controles, entre otros, sino que además se realizaron investigaciones en las alteraciones genómicas del cáncer de vejiga en pacientes con antecedentes de tabaquismo, como el estudio realizado por Damiano et al, en el cual establecen una asociación entre el tabaquismo y las firmas mutacionales, lo que podría proporcionar información sobre la biología de la carcinogénesis vesical y la progresión tumoral. (35)

Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión, dentro de estas se encuentran la poca información sobre los mecanismos fisiopatológicos para determinar certeramente la asociación entre el consumo de cigarrillo y el desarrollo del tumor vesical, por lo que se necesitan más estudios para responder estos interrogantes.

## **5. CONCLUSIÓN**

Uno de los factores de riesgo más fuertes para el desarrollo de cáncer de vejiga es el fumar. Las personas que dejaron de fumar tienen un riesgo mucho menor de padecer este tipo de cáncer en comparación con el grupo que es fumador activo, por el constante

contacto con este factor de riesgo. Pero Hasta la fecha no se sabe la dosis y la constancia del fumar para el desarrollo de la misma, estos datos aún son inconsistentes.

Las sustancias más importantes y dentro de las que se han estudiado con mayor frecuencia para establecer la relación entre el cigarrillo y tumor vesical son la 2-naftilamina, una amina aromática confirmada como cancerígena y el 4-aminobifenilo un amino del bifenilo, utilizado anteriormente como antioxidante del caucho.

Diferentes tipos de cigarrillo se han asociado con la misma, como es el caso del cigarrillo de clavo de olor, en el cual se asocia actualmente con un mayor riesgo de carcinoma urotelial que es mayor en comparación con el carcinoma de células escamosas. La carcinogénesis en fumadores de pipas de agua es causada por componentes genotóxicos y clastogénicos contenidos en las pipas de agua, como el alquitrán y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Al igual que se ha informado que los cigarrillos electrónicos contienen carcinógenos como nitrosaminas específicas del tabaco, formaldehído, hidrocarburos poliaromáticos y metales pesados que se sabe que causan malignidad.

## 6. LISTA DE REFERENCIAS

- Wipfli H, Samet JM. One Hundred Years in the Making: The Global Tobacco Epidemic. *Annu Rev Public Health*. 2016;37:149-66.
- Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, Cummings KM. The 2014 Surgeon General's report: "The health consequences of smoking--50 years of progress": a paradigm shift in cancer care. *Cancer*. 2014 Jul 01;120(13):1914-6.
- Wang TW, Asman K, Gentzke AS, Cullen KA, Holder-Hayes E, Reyes-Guzman C, Jamal A, Neff L, King BA. Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Nov 09;67(44):1225-1232.
- Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zainal S, Totoki Y, Fujimoto A, Nakagawa H, Shibata T, Campbell PJ, Vineis P, Phillips DH, Stratton MR. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016 Nov 04;354(6312):618-622.
- Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgrad Med*. 2015 Apr;127(3):338-41.
- Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2018 Sep;80:49-59.

- L. Yueyao, A. Hilary, S. Michael, X. Pengcheng. Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. American Association For Cancer research. May-2019. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-18-0441.
- V. Sawkar, S. Ferry, S. Bethy, F. Reiva, B. Baskara. Smoking history, smoking intensity, and type of cigarette as risk factors of bladder cancer: A literature review. Urological science. 2020, vol 31, page 147-155.
- Y. Emrah, T. Murat, C. Aykut, C. Ege. The awareness of patients with non - muscle invasive bladder cancer regarding the importance of smoking cessation and their access to smoking cessation programs. *int j urol* 43 (4), Jul-Aug 2017, <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0014>.
- R. Michael. Electronic cigarettes and bladder cancer — a game-changer?. *Nature reviews urology*. 20 may 2020.
- R. Michael, J. Joseph, F. Shahrokh, K. Felix. Smoking and Bladder Cancer: A Systematic Review of Risk and Outcomes. *ur Urol Focus*. 2015 Aug;1(1):17-27. doi: 10.1016/j.euf.2014.11.001.
- K. Shannon, M. John, M. Jane. Cigarette smoking promotes bladder cancer via increased platelet-activating factor. *Physiol Rep*. 2019 Feb; 7(3): e13981. doi: 10.14814/phy2.13981.
- L. Andre, H. Sita, K. Katja, J. Anne. Smoking intensity and bladder cancer aggressiveness at diagnosis. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194039. doi: 10.1371/journal.pone.0194039.
- M. Keiichiro, M. Hadi, A. Mohammad, Y. Lin. Smoking and bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol*. 2020 Sep;30(5):720-725. doi: 10.1097/MOU.0000000000000804.
- C. Ewelina, C. Slawomir. 2-naphthylamine toxicity. *Med Pr*. 2020 Mar 30;71(2):205-220. doi: 10.13075/mp.5893.00921.
- L. Hyun-Wook. W. Hsiang-Tsui, W. Mao-Wen, H. Yu, C. Wei-Sheng. Acrolein- and 4-Aminobiphenyl-DNA adducts in human bladder mucosa and tumor tissue and their mutagenicity in human urothelial cells. *Oncotarget*. 2014 Jun; 5(11): 3526–3540. doi: 10.18632/oncotarget.1954
- B. Medjda, Y. Lihua, B. Radha, J. Francis. Bioactivation of the tobacco carcinogens 4-aminobiphenyl (4-ABP) and 2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (AαC) in human

- bladder RT4 cells. *Arch Toxicol.* 2019 Jul;93(7):1893-1902. doi: 10.1007/s00204-019-02486-7
- T. Ramya, X. Zongli, P. Vijayalakshmi, A. Jack. Differential Gene Expression in Bladder Tumors from Workers Occupationally Exposed to Arylamines. *Biomed Res Int.* 2021 Nov 8;2021:2624433. doi: 10.1155/2021/2624433.
- K. Shannon, M. John, M. Jane. Cigarette smoking promotes bladder cancer via increased platelet-activating factor. *Physiol Rep.* 2019 Feb;7(3):e13981. doi: 10.14814/phy2.13981.
- E. Alan, P. Stacey, O. Irene, C. Emily. Accuracy of Self-reported Smoking Exposure Among Bladder Cancer Patients Undergoing Surveillance at a Tertiary Referral Center. *Eur Urol Focus.* 2016 Oct; 2(4): 441–444. doi: 10.1016/j.euf.2015.12.002.
- S. Xuezheng, A. Katherine, Y. William. Age at Diagnosis, Obesity, Smoking, and Molecular Subtypes in Muscle Invasive Bladder Cancer. *Cancer Causes Control.* 2017 Jun; 28(6): 539–544. doi: 10.1007/s10552-017-0885-z.
- N. Amber, T. Debra, C. Melissa, J. Sarah. Smoking status, usual adult occupation, and risk of recurrent urothelial bladder carcinoma: data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) Project. *Cancer Causes Control.* 2016 Dec;27(12):1429-1435. doi: 10.1007/s10552-016-0821-7.
- S. Nivash, D. Kunal, R. Narasimhan. A Single Tertiary Center Experience in a South Asian Population: Does Tobacco Use Influence Bladder Cancer?. *Cureus.* 2021 Oct; 13(10): e18734. doi: 10.7759/cureus.18734.
- G. Gulay, E. Ebru, K. Tuncay. Potential role of melastatin-related transient receptor potential cation channel subfamily M gene expression in the pathogenesis of urinary bladder cancer. November 2016. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5359>.
- S. Tore, K. Tom. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front. Oncol.*, 31 August 2015. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00196>.
- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016 Jul;70(1):106-119.

- Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol.* 2016 Sep;70(3):458-66.
- Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, Lotan Y, Meeks JJ, Michalski JM, Morgan TM, Quale DZ, Rosenberg JE, Zietman AL, Holzbeierlein JM. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol.* 2017 Sep;198(3):552-559.
- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Hernández V, Kaasinen E, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat SF, Soukup V, Sylvester RJ, Zigeuner R. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):447-461.
- Casey RG, Catto JW, Cheng L, Cookson MS, Herr H, Shariat S, Witjes JA, Black PC. Diagnosis and management of urothelial carcinoma in situ of the lower urinary tract: a systematic review. *Eur Urol.* 2015 May;67(5):876-88.
- W. Jeremy, M. Estrella, A. Ahmed, F. Bilal. Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. *Arab J Urol.* 2016 Sep; 14(3): 183–191. doi: 10.1016/j.aju.2016.07.001.
- T. Moon, R. Xue, L. Hyun, M. Fang. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *PNAS* October 22, 2019 116 (43) 21727-21731. <https://doi.org/10.1073/pnas.1911321116>.
- M. Hiroyuki, M. Keitaro, I. Hidemi, W. Kenji. Cigarette smoking and bladder cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2016 Mar;46(3):273-83. doi: 10.1093/jjco/hyv188.
- J. Eugene, M. Phillip, J. Thomas, S. Bruce. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. *Urology.* 2015 Nov;86(5):968-72. doi: 10.1016/j.urology.2015.05.040.
- F. Damiano, S. Roland, J. Joshua. Molecular footprints of muscle-invasive bladder cancer in smoking and nonsmoking patients. *Urol Oncol.* 2019 Nov;37(11):818-825. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.09.017.