



**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE  
VEJIGA EN EL VALLÈS OCCIDENTAL-OESTE**

Tesis doctoral

Programa de Doctorado Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública.

Departamento de Pediatría, de Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona.

2023

Autor

**JOSÉ MARÍA CABALLERO GINÉ**

Directora de tesis

**MONTSERRAT MARTIN-BARANERA**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, quisiera agradecer a mi directora de tesis, Montse Martín-Baranera, por su disponibilidad y conocimiento, que me ha ayudado a llevar a cabo la elaboración de esta tesis doctoral, para mí muy complicada.

También, agradezco al Servicio de Urología del Hospital Universitari Mútua de Terrassa (José María Gili, Juan Camilo Pereira, Alba Gomáriz y Carlos Castillo) por su colaboración, y extendiendo mi agradecimiento a Meritxell Pérez-Márquez por la aportación de los casos de cáncer de vejiga del área sanitaria del Consorci Sanitari de Terrassa.

No me puedo olvidar de los pacientes de cáncer de vejiga y de los controles que han colaborado desinteresadamente.

Por último, debo agradecer a toda mi familia (Asun, Marta, Pepe, Anna y Pau) que me ha acompañado, como siempre, en este viaje.

## RESUMEN

El cáncer de vejiga (CV) es el más común de los que afectan el tracto urinario. El tabaquismo y la exposición a carcinógenos ocupacionales y ambientales son responsables de la mayoría de los casos. El Vallès Occidental Oeste es una zona altamente industrializada del nordeste de España (430.883 habitantes) donde se describió en los años 90 una elevada incidencia de CV supuestamente relacionada con la industria textil. Como no existen estudios desde entonces, llevamos a cabo un estudio de incidencia en los años 2018-2019: la tasa bruta de CV en el Vallès Occidental Oeste es de 62,6 (IC 95 % 51,9–73,2) para varones y 6,8 (IC 95% 3,4-10,3) para mujeres. La tasa anual ajustada a la población estándar europea fue de 85,3 (IC 95% 75,0–95,5) para hombres y 7,0 (IC 95 % 4,5–9,5) para mujeres. Demostramos que, en nuestra área sanitaria, la incidencia de CV ha aumentado tanto en varones como en mujeres, siendo una de las tasas más elevadas en varones tanto a nivel europeo como mundial. Sin embargo, al hacer una revisión sistemática de registros poblacionales de CV vemos que es difícil comparar las incidencias de CV entre los diferentes registros debido a heterogeneidad de las reglas utilizadas en lo que se refiere a la inclusión de carcinomas in situ, indeterminados y tumores múltiples.

El análisis de la evolución temporal a lo largo de tres décadas, de factores de riesgo implicados en el CV, desde una perspectiva ecológica, muestra que la prevalencia de fumadores disminuyó entre 1994 y 2018 en varones (42,3% a 30,9%) así como la población activa que trabaja en la industria (44,36% a 22,59%). Aunque las concentraciones medias anuales de contaminantes del aire ( $PM_{10}$ ,  $PM_{2.5}$ ,  $O_3$  y  $NO_2$ ) y del agua (nitratos, arsénico, trihalometanos) se

encontraban dentro de los valores límite reglamentarios, los niveles máximos superaban lo establecido.

Para poder identificar los factores de riesgo implicados de forma específica en la elevada incidencia de CV en el Vallès Occidental Oeste, realizamos un estudio caso-control en el que incluimos 306 participantes (153 casos CV y 153 controles emparejados por edad y sexo): en cada grupo, el 89,5% (n = 137) eran hombres y la edad media fue de 71 años (rango 30-91; DE = 10,6). No hubo diferencias entre los grupos en los antecedentes familiares de CV, índice de masa corporal, o hábitos dietéticos. Los factores de riesgo independientes para CV fueron el tabaquismo (OR 2,08; IC 95% 1,30–3,32; p = 0,002), el uso de analgésicos en no fumadores (OR 10,00; IC 95% 1,28-78,12; p = 0,028), y la profesión (OR 8,63; IC 95% 1,04-71,94; p = 0,046).

Concluimos que la incidencia de CV en el Vallès occidental Oeste ha aumentado en nuestra área, siendo una de las más elevadas en varones a nivel europeo y mundial. Tabaquismo, consumo de analgésicos en no fumadores y profesión son factores de riesgo independientes a pesar de la reducción del tabaquismo en la población, de la disminución de la industria y de las amplias medidas adoptadas en las últimas décadas para prevenir la exposición a carcinógenos ocupacionales.

## RESUM

El càncer de bufeta (CB) és el més comú dels que afecten el tracte urinari. El tabaquisme i l'exposició a carcinògens ocupacionals i ambientals són responsables de la majoria dels casos. El Vallès Occidental Oest és una zona altament industrialitzada del nord-est d'Espanya (430.883 habitants) on es va descriure als anys 90 una elevada incidència de CB suposadament relacionada amb la indústria tèxtil. Com que no hi ha estudis des de llavors, duem a terme un estudi d'incidència els anys 2018-2019: la taxa bruta de CB al Vallès Occidental Oest és de 62,6 (IC 95 % 51,9–73,2) per a homes i 6,8 (IC 95% 3,4-10,3) per a dones. La taxa anual ajustada a la població estàndard europea va ser de 85,3 (IC 95% 75,0–95,5) per a homes i 7,0 (IC 95% 4,5–9,5) per a dones. Demostrem que, a la nostra àrea sanitària, la incidència de CB ha augmentat tant en homes com en dones, sent una de les taxes més elevades en homes tant a nivell europeu com mundial. Tot i això, en fer una revisió sistemàtica de registres poblacionals de CB veiem que és difícil comparar les incidències de CB entre els diferents registres a causa d'heterogeneïtat de les regles utilitzades pel que fa a la inclusió de carcinomes in situ, indeterminats i tumors múltiples.

L'anàlisi de l'evolució temporal al llarg de tres dècades, de factors de risc implicats al CB, des d'una perspectiva ecològica, mostra que la prevalença de fumadors va disminuir entre el 1994 i el 2018 en homes (42,3% a 30,9%) així com la població activa que treballa a la indústria (44,36% a 22,59%). Tot i que les concentracions mitjanes anuals de contaminants de l'aire (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub> i NO<sub>2</sub>) i de l'aigua (nitrats, arsènic, trihalometans) es trobaven dins dels valors límit reglamentaris, els nivells màxims superaven allò establert.

Per poder identificar els factors de risc implicats de forma específica a l'elevada incidència de CB al Vallès Occidental Oest, realitzem un estudi cas-control en què incloem 306 participants (153 casos CB i 153 controls aparellats per edat i sexe): a cada grup, el 89,5% (n = 137) eren homes i l'edat Mitjana va ser de 71 anys (rang 30-91; DE = 10,6). No hi va haver diferències entre els grups en els antecedents familiars de CB, índex de massa corporal o hàbits dietètics. Els factors de risc independents per a CB van ser el tabaquisme (OR 2,08; IC 95% 1,30–3,32; p = 0,002), l'ús d'analgèsics en no fumadors (OR 10,00; IC 95% 1,28–78,12; p = 0,028), i la professió (OR 8,63; IC 95% 1,04-71,94; p = 0,046).

Concloem que la incidència de CB al Vallès occidental Oest ha augmentat a la nostra àrea, sent una de les més elevades en homes a nivell europeu i mundial. Tabaquisme, consum d'analgèsics en no fumadors i professió són factors de risc independents malgrat la reducció del tabaquisme a la població, la disminució de la indústria i les àmplies mesures adoptades en les últimes dècades per prevenir l'exposició a carcinògens ocupacionals.

## **SUMMARY**

Bladder cancer (BC) is the most common cancer affecting the urinary tract. Smoking and exposure to occupational and environmental carcinogens are responsible for the majority of cases. The West Vallès Occidental is a highly industrialized area in North-Eastern Spain (430,883 inhabitants) where a high incidence of BC was described in the 1990s, supposedly related to the textile industry. Since there are no studies since then, we carried out an incidence study in the years 2018-2019: the crude BC rate in West Vallès Occidental is 62.6 (95% CI 51.9–73.2) for men and 6.8 (95% CI 3.4-10.3) for women. The annual rate adjusted to the European standard population was 85.3 (95% CI 75.0–95.5) for men and 7.0 (95% CI 4.5–9.5) for women. We show that, in our healthcare area, the incidence of BC has increased in both men and women, being one of the highest rates in men both in Europe and worldwide. However, when doing a systematic review of population-based BC registries, we see that it is difficult to compare BC incidences between the different registries due to the heterogeneity of the rules used regarding the inclusion of carcinomas in situ, indeterminate, and multiple tumors.

The analysis of the temporal evolution over three decades of risk factors involved in BC, from an ecological perspective, shows that the prevalence of smokers decreased between 1994 and 2018 in men (42.3% to 30.9%) as well as the active population that works in the industry (44.36% to 22.59%). Although the average annual concentrations of air pollutants (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub> and NO<sub>2</sub>) and water (nitrates, arsenic, trihalomethanes) were within the regulatory limit values, the maximum levels exceeded what was established.



In order to identify the risk factors specifically involved in the high incidence of BC in West Vallès Occidental, we conducted a case-control study, in which we included 306 participants (153 BC cases and 153 age- and sex-matched controls): in each group, 89.5% (n = 137) were male and the mean age it was 71 years (range 30-91; SD = 10.6). There were no differences between groups in family history of BC, body mass index, or dietary habits. The independent risk factors for BC were smoking (OR 2.08; 95% CI 1.30–3.32; p= 0.002), the use of analgesics in non-smokers (OR 10.00; 95% CI 1.28-78.12; p = 0.028), and profession (OR 8.63; 95% CI 1.04- 71.94, p = 0.046).

We conclude that the incidence of BC in the West Vallès Occidental has increased, being one of the highest in men in Europe and worldwide. Smoking, analgesic use in non-smoker, and occupation are independent risk factors despite the decline in smoking in the population, the decline in industry, and extensive measures taken in recent decades to prevent exposure to occupational carcinogens.

# ÍNDICE

## Página

|  |     |
|--|-----|
| 1. Introducción .....  | 9   |
| 1.1 Incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga .....                 | 11  |
| 1.2 Factores de riesgo .....   | 17  |
| 1.3 Registros poblacionales de cáncer de vejiga .....                  | 37  |
| 2. Justificación .....   | 39  |
| 3. Hipótesis .....   | 42  |
| 4. Objetivos .....   | 44  |
| 5. Artículos publicados .....  | 46  |
| 6. Métodos .....   | 48  |
| 6.1 Métodos del artículo 1 .....                                       | 49  |
| 6.2 Métodos del artículo 2 .....                                       | 50  |
| 6.3 Métodos del artículo 3 .....                                       | 52  |
| 7. Resultados .....  | 57  |
| 7.1 Resultados del artículo 1 .....                                    | 58  |
| 7.2 Resultados del artículo 2 .....                                    | 71  |
| 7.3 Resultados del artículo 3 .....                                    | 84  |
| 8. Discusión .....   | 91  |
| 9. Conclusiones .....  | 101 |
| 10. Bibliografía .....   | 103 |
| 11. Anexo 1. Documentos de aceptación al CEIC/conformidad del centro.. | 124 |
| 12. Anexo 2. Hoja de información al paciente .....                     | 126 |
| 13. Anexo 3. Hoja de recogida de datos .....                           | 129 |
| 14. Artículos .....  | 131 |

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga (CV) es el más común de los que afectan el tracto urinario. En la actualidad representa el décimo cáncer más prevalente en todo el mundo siendo más frecuente en los países industrializados<sup>1</sup>. A su vez es el decimotercero cáncer más letal (212.536 fallecimientos por CV en 2020), lo que representa el 2,1 % de todas las muertes por cáncer<sup>1</sup>. El CV es más frecuente en zonas industrializadas siendo el triple en zonas de grandes recursos respecto a áreas en vías de desarrollo<sup>2</sup>. Por este motivo, la incidencia más alta se da en América del Norte, Europa, y algunas zonas del Asia. Sin embargo, las tasas de mortalidad más altas se dan en países en vías de desarrollo<sup>3</sup>.

El carcinoma urotelial es el tipo histológico más habitual probablemente porque las células uroteliales que recubren la vejiga y el tracto urinario siempre están expuestas carcinógenos. El 75% de los carcinomas uroteliales de vejiga son no músculo invasivo confinados a la mucosa (estadio Ta o CIS) o submucosa (estadio T1). Habitualmente se manejan con tratamiento local y tienen alta supervivencia por el carácter no agresivo de la historia natural de la enfermedad<sup>4</sup>. El restante 25% es enfermedad músculo-invasiva y frecuentemente requiere cistectomía radical y tratamiento multimodal (resección transuretral, quimioterapia, radioterapia) o tratamiento paliativo. Más del 75% de los carcinomas no músculo invasivo recurrirán aunque menos del 10% progresaran a tumor infiltrante<sup>5,6</sup>. Para el CV no músculo invasivo, el riesgo de recurrencia en los primeros 5 años varía del 50% al 90%, observándose tasas más altas en tumores de alto grado y en carcinoma en situ; el riesgo de progresión pasados 5

años varía de 10% a 30% y se limita principalmente a enfermedad de alto grado y carcinoma in situ<sup>5,6</sup>.

Los factores de riesgo para el desarrollo del CV están relacionados con la predisposición genética, y exposición a agentes externos (carcinogénicos como el tabaco). Cada factor de riesgo puede tener diferente impacto en la incidencia y fisiopatología del CV.

## **1.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE CÁNCER DE VEJIGA**

### **1.1.1 Incidencia y mortalidad de cáncer de vejiga a nivel mundial**

La incidencia estimada de CV en el 2020 a nivel mundial es de 573.218 nuevos casos, siendo más frecuente en los países industrializados<sup>1</sup>. Un estudio publicado en 2017, aunque se refiere a datos del 2012, habla de una incidencia a nivel mundial de 430.000 casos nuevos en 2012<sup>7</sup> lo que demuestra un aumento de incidencia. Las tasas de incidencia más altas en ambos sexos se observan en el sur de Europa (Grecia tiene la tasa de incidencia más alta entre varones a nivel mundial, España e Italia), Europa Occidental (Bélgica y los Países Bajos), y América del Norte, así como en ciertos países del norte de África o Asia occidental. A su vez, las tasas más altas en las mujeres se observan en Hungría<sup>1</sup>. Sin embargo, no hay que olvidar que más del 60% de todos los casos de CV se producen en las regiones del mundo menos desarrolladas.

El CV es casi cuatro veces más frecuente en varones que en mujeres, con tasas de incidencia estandarizadas por edad a nivel mundial (ASR) de 9,5/100.000 varones y 2,4/100.000 mujeres. El CV es el sexto tumor más prevalente y el

noveno más letal entre los varones<sup>1</sup>. Las tasas de mortalidad siguen las tasas de incidencia con respecto al desequilibrio de género, con una tasa de mortalidad de 3,3/100.000 varones, que es casi cuatro veces más alta que la tasa de mortalidad de 0,9/100.000 mujeres a nivel mundial<sup>1</sup>.

Los patrones geográficos y temporales observados en la incidencia del CV a nivel mundial parecen reflejar la prevalencia del tabaquismo, aunque la infección por *Schistosoma Haematobium* (en zonas del norte de África) y otros factores de riesgo (exposiciones ocupacionales a aminas aromáticas y otros productos químicos que afectan a los trabajadores de las industrias de pintura, caucho o aluminio y contaminación por arsénico en el agua potable) pueden ser causas importantes en algunas poblaciones. Además, se observan tendencias de incidencia divergentes por sexo en muchos países desde las décadas de 1990 e inicios de 2010, con tasas estabilizadoras o decrecientes en los varones y tendencias de aumento de incidencia en mujeres (p. ej., España, los Países Bajos, Alemania y Bielorrusia) quizá relacionado con el aumento del tabaquismo en las mujeres o con su mayor introducción en el sector industrial del mundo laboral<sup>7</sup>.

Por el contrario, las tasas de mortalidad debidas al CV han ido disminuyendo principalmente en los entornos más desarrollados, probablemente debido a las mejoras en el tratamiento (p. ej., resección endoscópica, instilación adyuvante de quimioterapia e inmunoterapia intravesical)<sup>4</sup>.

Por último, hay que resaltar que la incidencia de CV puede estar muy afectada por las prácticas de registro y codificación en los diferentes registros poblacionales de cáncer. De acuerdo con las observaciones entre 2008 y 2012

de 314 registros en 65 países<sup>7</sup>, las tasas anuales de incidencia varían >30/100.000 en registros de Italia y España a 3/100000 en algunos registros de India, China y África subsahariana<sup>8</sup>. Variaciones tan grandes reflejan diferencias en cuanto a exposición a factores de riesgo, tabaco, factores ocupacionales, y *Schistosoma Haematobium* (muy relevante en África y oeste asiático que produce carcinoma escamoso, variedad poco frecuente del carcinoma del tracto urinario)<sup>7,8</sup>.

En general, la incidencia del cáncer vesical y la mortalidad son superiores en países desarrollados que en aquellos en vías de desarrollo<sup>3</sup>. El estudio de Greiman<sup>2</sup> muestra una moderada relación inversa entre el índice del desarrollo y la ratio mortalidad/incidencia, indicando incrementos de la supervivencia con más altos índices de desarrollo. Esta ratio mortalidad/incidencia es mayor en mujeres que en varones en muchas poblaciones del mundo, lo cual podría ser explicado por diferencias específicas entre sexos en la biología de la enfermedad, tiempo del diagnóstico, decisiones de tratamiento u otros factores<sup>9</sup>.

### **1.1.2 Incidencia y mortalidad de cáncer de vejiga en Europa**

Europa tiene una de las tasas de incidencia más altas de CV en el mundo<sup>7</sup>. De acuerdo con estos datos de 2012<sup>7</sup>, las tasas de incidencia más altas en los varones se registraron en Europa meridional, particularmente en España (datos regionales de Tarragona: ASR =36,7 por 100.000) e Italia (datos regionales: ASR = 33,2 por 100.000). Las tasas de incidencia también fueron muy altas entre los varones en los países nórdicos (por ej. Dinamarca: ASR = 27,4 por 100.000) y en Europa occidental (por ej. Suiza, datos regionales: ASR = 26,2 por 100.000).

Las tasas en varones de países de Europa Central y Oriental muestran niveles intermedios (por ej. Polonia, datos regionales: ASR = 20,2 por 100.000). Desde finales de la década de 1990, las tasas de incidencia se han estabilizado o han disminuido en los varones de Europa Occidental y del Norte (a excepción de los países bálticos), pero han aumentado en Europa meridional, central y oriental. En el 2020, en el sur de Europa se estima una tasa de incidencia de CV de 26,6/100.000 habitantes para los varones (Grecia tiene la incidencia más elevada) y 5,8/100.000 habitantes para las mujeres<sup>1</sup>. En Europa Occidental la tasa disminuye en varones a 21,5/100.000 habitantes, pero se mantiene en mujeres. Por el contrario, en Europa oriental, las tasas de incidencia de CV en el 2020 son inferiores (16,6/100.000 habitantes en varones y 3,3/100.000 habitantes en mujeres) aunque Hungría presenta la tasa de incidencia de CV en mujeres más alta del mundo. En el norte de Europa las tasas son inferiores para varones (13,8/100.000 habitantes) pero algo superiores a las previas para mujeres (4,2/100.000 habitantes)<sup>1,4,7</sup>.

En cuanto a las tasas de mortalidad en los varones europeos son de las más altas del mundo, especialmente en Europa Oriental (por ej. Polonia: ASR = 8,4 por 100.000), el sur de Europa (por ej. España: ASR = 8,2 por 100 000), y en los países bálticos (por ej. Letonia: ASR = 7,5 por 100.000). Como se observó con la incidencia, la tasa de mortalidad ha ido disminuyendo con el tiempo en los varones en la mayoría de los países europeos, aunque se observaron pequeños aumentos en algunos países del Sur y países de Europa del Este (por ej. Eslovenia, Croacia y Bulgaria) y en los países bálticos.



### 1.1.3 Incidencia y mortalidad de cáncer de vejiga en España

En España, el CV es el quinto tumor más común (el cuarto entre los varones), y representa el 6,4% de los nuevos diagnósticos de cáncer en varones y mujeres<sup>10</sup>.

Datos de registros de CV muestran que ciertas áreas de España tienen una de las más altas incidencias de CV de Europa<sup>11,12</sup>. En España, la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) se constituyó en 2010 a partir de los registros poblacionales de cáncer de Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Cuenca, Ciudad Real, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Euskadi y Tarragona, que en el 2020 representaba el 27,4% de la población total española. REDECAN además proporciona sus datos de incidencia de CV a la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, siendo los últimos datos publicados de 2012. Basado en otras publicaciones de REDECAN o de cada uno de los registros miembros, y a través de la página del *European Cancer Information System (ECIS)* (publicación de la *European Network of Cancer Registries (ENCR)*), la incidencia real de CV data de 2010 en los registros de Albacete, Murcia y Navarra, hasta 2012-2014 en el caso de Tarragona, y 2001-2015 para el País Vasco.

Otros datos sobre la incidencia global del CV en España se publicaron en 2014, recogiendo datos del 2011<sup>11</sup>. A través de la Asociación Española de Urología y usando la estructura del Sistema de Salud Nacional de España, se realizó un estudio con una muestra teóricamente representativa de 26 hospitales públicos y una población de referencia de 10.146.534 habitantes, que comprende el

21,5% de la población española. Se diagnosticaron un total de 4.285 episodios de CV, de los cuales 2.476 (57,8%) fueron casos nuevos y 1.809 (42,2%) fueron casos de recurrencia, lo que supone una estimación de 11.539 casos nuevos de CV por año en España. La incidencia de CV en España<sup>11</sup>, ajustada por edad a la población europea estándar, fue de 20,08 casos por cada 100.000 habitantes (intervalo de confianza [IC] 95% 13,9-26,3), muy inferior a la que se registra en el artículo de Antoni et al.<sup>7</sup> (ASR= 36,7/100.000 habitantes en varones y 8,2 /100.000 habitantes en mujeres) que sitúa a España entre los países con mayor incidencia de CV de Europa. De los pacientes diagnosticados con un primer episodio de CV el 84, 3% eran varones, generalmente mayores de 59 años (81,7%) con una edad promedio de 70,5 +/-11,4 años. De estos pacientes el 87,5% presentó algún tipo de síntoma clínico, siendo la hematuria macroscópica (90,8%) el más comúnmente detectado. La mayoría de los tumores fueron músculo no invasivos (76,7%) pero incluyeron una alta proporción de tumores de alto grado (43,7%). El carcinoma in situ se encontró en el 2,2% de los casos primarios y el 5,8% de los recurrentes.

En cuanto a mortalidad, tal y como ya hemos comentado, España tiene una de las tasas de mortalidad por CV más altas de Europa<sup>7</sup> : la tasa bruta de mortalidad es de 12/100.000, con diferencias significativas entre géneros. En las mujeres, la tasa de mortalidad ajustada por edad es de 1,08/100.000 (que es la media europea) frente al 8,1/100.000 de los varones, que es una de las más altas tasas en Europa<sup>7</sup>. Un estudio sobre las tendencias de la tasa de mortalidad entre 1999 y 2018 en España basado en los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>13</sup> demostró que aunque la mortalidad por CV en varones disminuyó en

todos los grupos de edades estudiados, no ocurre lo mismo en las mujeres para quienes la mortalidad solo disminuyó en el grupo de edad de mayores 75 años.

#### **1.1.4 Incidencia de cáncer de vejiga en el Vallès Occidental**

El único estudio que existe sobre CV en el Vallès Occidental recoge datos de 1992 a 1994 y encuentra una incidencia ajustada para los varones de 52,2 casos/100.000 y para las mujeres de 5,4 casos/100.000<sup>14,15</sup>. Esto supone una tasa ajustada en varones en el Vallès Occidental muy alta y similar, en su época, a la de Mallorca, Tarragona y Murcia en España, y algunas áreas de Italia y Ginebra, en Europa. La tasa ajustada en las mujeres fue intermedia al compararla con otras áreas españolas, pero muy baja al hacerlo con las europeas<sup>14,15</sup>. Ningún hospital de Tarragona ni del Vallès Occidental participó del registro de CV realizado desde la Asociación Española de Urología<sup>11</sup>.

No disponemos de estudios de mortalidad por CV en el área del Vallès Occidental.

## **1.2 FACTORES DE RIESGO**

### **1.2.1 Susceptibilidad genética**

Cada vez es más conocida la implicación genética en el CV. El riesgo de CV es dos veces más alto en los familiares de primer grado de pacientes con CV. Parece ser que está relacionado con ciertos factores genéticos heredados, tales como las variantes genéticas de acetilador lento N-acetiltransferasa 2 y glutatión

S-transferasa mu 1. Aunque, por ejemplo, la acetilación lenta u otras variantes determinadas en el genoma pueden no originar intrínsecamente un CV, sí pueden conferir un riesgo adicional a la exposición de carcinógenos conocidos, como el tabaco<sup>16</sup>.

Un análisis de 412 pacientes con CV con invasión muscular ha proporcionado información sobre determinados perfiles mutacionales con valor pronóstico (cincuenta y ocho genes estaban significativamente mutados, y la carga mutacional general se asoció con la mutagénesis de la APOBEC asociado a su vez, a una supervivencia del 75% a los 5 años). Además, esos autores establecen un perfil genético que asocia distintos subtipos de tumores a diferentes opciones clínicas (identificaron 5 subtipos de expresión que pueden estratificar la respuesta a diferentes tratamientos)<sup>17</sup>.

### **1.2.2 Tabaco**

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CV es el tabaquismo<sup>16-18</sup> siendo el responsable del 50% de los casos de CV<sup>19</sup>. El tabaco contiene compuestos carcinogénicos como aminas aromáticas y componentes N-nitrosos que al ser excretados vía renal actúan como carcinogénicas de la vía urinaria. Estos componentes producen daños en el DNA de las células uroteliales en forma de roturas de la doble cadena favoreciendo la aparición de CV<sup>20</sup>.

La mayor evidencia de la asociación entre el consumo de tabaco y el CV es un metaanálisis de 83 estudios, en el que el riesgo relativo (RR) combinado para fumadores actuales versus nunca fumadores fue 3,47 (IC 95% 3,07-3,91) y para exfumadores 2,04 (IC 95% 1,85-2,25)<sup>19</sup>. La baja tasa para ex fumadores sugiere que dejar de fumar puede reducir el riesgo de desarrollar un CV<sup>21</sup>. El metaanálisis

además evidencia que la mortalidad cáncer específica es superior en fumadores (RR 1,53; IC 95% 1,12-2,09) que en exfumadores (RR 1,44; IC 95% 0,99-2,11)<sup>19</sup>. Además existe una fuerte evidencia de que los años de tabaquismo y la cantidad de tabaco consumido correlacionan positivamente con un mayor riesgo de padecer CV<sup>22-23</sup> aunque la recogida de estos datos es muy heterogénea en los diferentes estudios<sup>19</sup>.

Recientemente, las pautas de la *European Association of Urology* (EAU) estiman una reducción del 40% en el riesgo de desarrollar CV dentro de 1 a 4 años después de dejar de fumar, aumentando a un 60% después de 25 años sin fumar<sup>24</sup>. Sin embargo, otros estudios observan un riesgo relativo de CV aumentado hasta el 50 % después de 20 años de dejar de fumar, aunque el riesgo disminuye con un cese más largo del hábito de fumar, tanto en varones como en mujeres<sup>25</sup>. Por último, parece ser que el riesgo en fumadores de tabaco negro es mayor al de tabaco rubio, ya que el primero tiene concentraciones más altas de N-nitrosamina y 2-naftilamina. A su vez, existe un riesgo significativamente menor con el aumento del tiempo desde que dejaron de fumar tabaco rubio que con el tabaco negro<sup>26</sup>.

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor establecido para el CV pero existen diferencias entre géneros: es responsable del 50 al 65 % de los casos de CV en varones pero del 20 al 30 % de los casos en mujeres<sup>27</sup>. Las diferencias en las tasas de incidencia de CV entre géneros se atribuían con frecuencia a diferentes patrones históricos del consumo de tabaco, aunque parece ser que las diferencias hormonales también influyen. En la mayoría de las comunidades occidentales, la prevalencia del tabaquismo entre los varones en la década de 1950 era mucho mayor que entre las mujeres. Esta prevalencia cambia lo largo

de los años de modo que actualmente, la prevalencia del tabaquismo es similar en ambos sexos, y la incidencia de CV está actualmente descendiendo en los varones y aumentando en las mujeres. Se cree que existe una larga latencia entre el período de tabaquismo y el desarrollo de CV, entorno a los 30 años. Por otro lado, también se reflejan otras tendencias sociales. En primer lugar, las poblaciones de fumadores están cambiando, ya que el cese del tabaquismo es más común en las personas con mayor nivel educacional y más orientadas a hábitos saludables. En segundo lugar, las composiciones de productos de tabaco (por ejemplo, ingredientes aromatizados) han cambiado a lo largo de los años, con un efecto poco claro sobre el riesgo de CV.

El CV también se asocia a la práctica de fumar otras sustancias: por ejemplo, fumar opio se asocia a RR de 3,85 (IC 95% 3,05-4,87) y este riesgo se incrementa si se utiliza tabaco concomitantemente<sup>28</sup>. En cambio, un estudio sobre 34.000 fumadores de cannabis en California no encontró asociación con mayor incidencia de CV en 11 años de seguimiento<sup>29</sup>, aunque creen que tras el aumento del consumo por la legalización del cannabis en Estados Unidos habrá que revalorar su impacto sobre las tasas de incidencia de CV. Por último, la asociación entre el uso de cigarrillos electrónicos y CV debiera ser evaluado desde que existe evidencia de la presencia de carcinogénicos en la orina similares entre los usuarios de cigarrillos electrónicos y los fumadores de cigarrillos convencionales<sup>30</sup>.

### **1.2.3 Riesgo ocupacional**

Después del tabaquismo, la exposición ocupacional a carcinógenos tales como aminas aromáticas (bencidina, 4-aminobifenilo, 2-naftilamina, 4-cloro-o-

toluidina), hidrocarburos aromáticos policíclicos e hidrocarburos clorados, se considera el segundo factor de riesgo más importante para CV<sup>27,31</sup>. Se ha sugerido que aproximadamente el 20-25% de todos los CV están relacionados con dicha exposición, principalmente en áreas industriales que procesan pintura, colorantes, caucho, textiles, cueros, metales y productos derivados del petróleo, con un periodo de latencia de varias décadas<sup>24</sup>. Aunque en los últimos años, la extensión y el patrón de la exposición ocupacional han cambiado drásticamente debido a la mayor conciencia de medidas de seguridad laboral<sup>32</sup>, siguen considerándose factores de riesgo algunas ocupaciones laborales, como las del sector químico, el caucho, la industria textil, la imprenta y otras industrias, probablemente ligadas a la exposición a agentes carcinogénicos. Es controvertida la relación del CV con el tinte del cabello o incluso con el profesional de peluquería que lo manipula<sup>32</sup>. En los últimos años se han publicado muchos artículos sobre el CV ocupacional. Un metaanálisis de 263 publicaciones<sup>31</sup> concluye que aunque se evidencia una disminución de la incidencia y mortalidad ocupacional del CV, aún existen determinadas ocupaciones asociadas a un incidencia elevada o mayor riesgo de mortalidad por CV: existe un incremento de la incidencia de CV en 42 de 61 ocupaciones analizadas y de la mortalidad específica de CV en 16 de 40 ocupaciones, aunque no todos los estudios exploran la mortalidad específica. Los riesgos de incidencia combinados más altos se evidencian en los trabajadores del tabaco (RR 1,72; IC 95% 1,37-2,15) y trabajadores con tintes (RR 13,4; IC 95% 1,5-48,2). Sin embargo, el riesgo relativo más alto informado en cualquier estudio fue para los trabajadores de fábricas en general (RR 16,6; IC 95% 2,1-131,3). En cuanto a la mortalidad específica por enfermedad agrupada es superior para los

trabajadores del metal (RR 10,2; IC 95% 6,89-15,09) y los jardineros (RR 5,5; IC 95% 0,84-35,89) siendo la mortalidad específica por enfermedad más alta reportada en cualquier estudio para los trabajadores químicos (RR 27,1; IC 95% 11,7-53,4)<sup>31</sup>. Esta alta incidencia y mortalidad por CV persiste a pesar de las mejoras en las medidas de seguridad de los lugares de trabajo, por lo que los esfuerzos para reducir el impacto del CV en los trabajadores se deberían dirigir a las ocupaciones con mayor riesgo. En general se puede considerar que los factores ocupacionales carcinogénicos incrementan el riesgo de CV en un 5-6%<sup>33</sup> aunque es cierto que una gran limitación del estudio de los factores de riesgo ocupacional es la heterogénea clasificación de las profesiones<sup>31,34</sup>.

Una vez más se observan diferencias entre los géneros y datos recientes sugieren que el riesgo de CV ocupacional está aumentando y afecta más a las mujeres que a los varones. Esto puede deberse a un aumento en el número de mujeres en mundo laboral o al surgimiento de carcinógenos ocultos en ocupaciones predominantemente femeninas<sup>31</sup>. Los primeros estudios consideraban que alrededor del 15-20% de todos los CV en los varones podrían atribuirse a la ocupación laboral<sup>32</sup>. Sin embargo, en un estudio de casos y controles europeos se objetivó el hecho de que haber sido empleado en cualquiera de las ocho ocupaciones/industrias de alto riesgo (química, curtidores, maquinistas y trabajadores de productos metálicos, pintura, caucheros, textiles, transporte y peluquerías) solo era responsable del 4% de los CV en los varones. Si se incluían hasta 18 ocupaciones adicionales de probable riesgo para CV, como empleados en tintorerías, minería o imprenta, procesadores de metales, y otros, aumentaba hasta un 9,5%<sup>35</sup>. Un estudio europeo realizado en mujeres calculó que alrededor del 8% de los CV en



mujeres europeas podrían atribuirse al empleo en ocupaciones de mayor riesgo sobre todo en mujeres menores de 65 años, un patrón similar al de los varones<sup>36</sup>.

La industria textil constituyó la base económica de la comarca del Vallès Occidental (provincia de Barcelona) desde mediados del siglo XIX hasta los años setenta del siglo XX; esto justificó la realización de estudios incidencia de CV y de casos y controles de base poblacional cuyo objetivo era evaluar los factores de riesgo laboral del CV en esta área<sup>14,15,37</sup>. Estos estudios demostraron que el consumo de tabaco está fuertemente asociado al CV<sup>15</sup>. Al analizar el riesgo de CV asociado a la exposición en la industria textil como parte de un gran estudio de casos y controles llevado a cabo en cinco zonas de España (Asturias, Alicante, Barcelona, Tenerife y Vallès/Bages) no se demostró que trabajar en la industria textil se asociara a un mayor riesgo de CV. Sin embargo, el tener dentro de la industria textil determinadas ocupaciones (por ejemplo, tejedores) y ubicaciones (bobinado, urdido y encolado, y sala de tejido) así como el tener contacto con materiales específicos (sintéticos y algodón) si se asoció a un mayor riesgo de CV<sup>37</sup>. Por último debido a que una proporción relativamente alta de mujeres están empleadas en la industria textil en comparación con otros tipos de industrias, analizaron las posibles diferencias en el riesgo de CV entre géneros: se observó una tendencia de mayor riesgo de CV en las mujeres aunque no alcanzó la significancia estadística<sup>37</sup>. Los autores hipotetizan que esto puede ser debido a las diferencias en las ocupaciones y ubicaciones entre géneros dentro de la industria textil, al metabolismo propio de cada género y a la susceptibilidad genética<sup>37</sup>.

Otras ocupaciones que se han relacionado con mayor riesgo de CV son los trabajadores de centrales nucleares y plantas extractoras de gas. Un estudio

muestra un mayor riesgo relativo de CV estadísticamente significativo en personas que viven en un radio de 20 km de una central nuclear (RR varones 1,08; IC 95% 1,00-1,17 y RR mujeres 1,19; IC 95% 1,02-1,39)<sup>38</sup> Similares resultados se han objetivado en otro estudio en las proximidades de áreas de perforación de extracción de gas, aunque el estudio tiene las limitaciones de una mala definición del contorno estudiado y escasa población<sup>39</sup>.

Por último comentar, que se ha discutido mucho sobre la posibilidad de un mayor riesgo de CV en personas que usan habitualmente tinte de pelo. Un metaanálisis sobre este tema de 15 estudios caso-control y dos estudios de cohorte que comprenden 617.937 personas mostraron un RR de CV de 0,93 (IC 95% 0,82-1,05) si se había utilizado alguna vez tinte de pelo y RR de CV 1,29 (IC 95% 0,98-1,71) si se utilizan colorantes oscuros<sup>40</sup>.

#### **1.2.4 Factores dietéticos**

Varios factores dietéticos han sido investigados en numerosos estudios como probables factores de riesgo para desarrollar un CV con resultados contradictorios.

1.2.4.1 Ingesta de líquidos. Se ha argumentado que una mayor ingesta de líquido podría disminuir la incidencia de CV al diluir sustancias carcinogénicas y promover vaciados de orina más frecuentes, disminuyendo así su efecto sobre las células uroteliales. Sin embargo, los estudios centrado en esta hipótesis no lo han podido demostrar<sup>41,42</sup>. Las características de estos líquidos ingeridos también pueden estar relacionadas con el desarrollo del tumor vesical sobre todo si contienen contaminantes tales como el arsénico o productos

de desinfección. La cloración del agua con el consiguiente nivel de trihalometanos se han considerado un importante riesgo carcinogénico de CV<sup>43</sup> y algún autor ha descrito un riesgo más elevado de CV en consumidores de agua del grifo debido a la presencia de trihalometanos<sup>44</sup>. Hay trabajos que relacionan la ingesta de agua de la red pública con el desarrollo del tumor vesical independientemente de su cloración<sup>45</sup>. Sin embargo, un estudio realizado en Europa sobre una población de 250.000 personas después de 9 años de seguimiento no encontró ninguna relación entre los tipos de ingesta de líquidos y el CV<sup>46</sup>.

Tradicionalmente la ingesta de café se había asociado a un discreto aumento de la incidencia de CV en individuos fumadores. Sin embargo, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha evaluado la ingesta de café como “cancerígeno clasificable en humanos” (grupo 3). Un reciente metaanálisis de 10 cohortes y algunos estudios caso-control no hallaron evidencia de asociación entre el CV y la ingesta de café<sup>47</sup>.

La relación entre CV e ingesta de otros líquidos también ha sido evaluada sin evidencia de asociación ni para el consumo de té<sup>48</sup> ni para ingesta de cola, café descafeinado o bebidas energéticas<sup>49</sup> ni para el consumo de productos lácteos<sup>46</sup>.

1.2.4.2 Alcohol. Mientras que artículos con muestras poblacionales pequeñas sugerían una relación entre consumo de alcohol y CV, un estudio multicéntrico epidemiológico de la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) que incluyó 476.160 personas con un

seguimiento de 13,9 años no demostró que el alcohol fuera un factor de riesgo para CV<sup>50</sup>. Tampoco se objetivó más CV en individuos asiáticos con déficit de enzima alcohol deshidrogenasa que potencialmente podría ser cancerígeno al metabolizar el acetaldehído en alcohol<sup>51</sup>.

1.2.4.3 Vitaminas y antioxidantes. Los estudios que evalúan la posible relación entre vitaminas y antioxidantes (flavonol, lignanos y carotenoides) y riesgo de CV no son concluyentes<sup>52,53</sup>. Se cree que estos agentes al ser eliminados por la orina podrían tener propiedades anticancerígenas y de hecho algún estudio en animales demostraba este efecto protector. Un metaanálisis de siete estudios poblacionales sobre el papel de la vitamina D en el CV (dos estudios de cohorte y cinco caso-control) calcula un RR al comparar niveles bajos y altos de vitamina D de 1,34 (IC 95% 1,17-1,53)<sup>54</sup> aunque es difícil establecer comparaciones por los diferentes criterios utilizados para definir la deficiencia de vitamina D. Otro metaanálisis de cinco estudios sobre la vitamina D (dos estudios de cohorte y tres caso-control) demuestran que los niveles altos de vitamina D en suero podrían tener un efecto protector frente al CV (RR 0,75; IC 95% 0,65-0,87)<sup>55</sup>.

1.2.4.4 Frutas y vegetales. No hay un consenso sobre la influencia del consumo de frutas y vegetales en el riesgo de padecer un CV. Un metaanálisis de 15 estudios prospectivos de cohorte mostraron un RR de 0,97 (IC 95% 0,95-0,99) por un incremento de una porción de vegetales o frutas al día<sup>56</sup>. En particular los vegetales crucíferos y cítricos son los que han demostrado mejores resultados<sup>56-58</sup>.

- 1.2.4.5 Carne. Algunos autores describen relación entre el consumo de carne procesada y de proteínas animales, y un mayor riesgo de CV<sup>59,60</sup>. Se cree que la presencia de componentes nitrosos en la carne procesada sería un factor cancerígeno, pero es necesario realizar más estudios para confirmarlo.
- 1.2.4.6 Diversidad de la dieta. Se ha postulado un posible efecto beneficioso de la dieta mediterránea y dieta variada como protector del CV, pero los resultados de algunos estudios en este sentido no han sido confirmados<sup>61,62</sup>.

### **1.2.5 Polución ambiental**

La contaminación ambiental puede incrementar el riesgo de padecer un CV, sobre todo debido a contaminantes del agua ingerida, de aguas subterráneas y de determinados alimentos<sup>27,63-67</sup>. Los niveles máximos establecido por la UE y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para cada contaminante ha ido cambiando a lo largo de los años (tabla 1).

- 1.2.5.1 Arsénico. La exposición al arsénico en el agua que bebemos es una causa reconocida de CV<sup>63,68,69</sup>. Se ha demostrado un riesgo de 2,7 (IC 95% 1,2-4,1) para 10 microgramos de arsénico/litro y de 5,8 (IC 95% 2,9-8,7) para 140 microgramos de arsénico/litro<sup>63</sup>. Además, individuos con déficit de metilación de arsénico inorgánico tienen un mayor riesgo de CV<sup>70</sup>.

Tabla 1. Evolución de los máximos niveles regulados por la Unión Europea (UE) y por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

| CONTAMINANTE                             |                       | Nivel regulado UE             |                               | Nivel regulado OMS             |                                |
|--|-----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|  |                       | (UE,1999)* <sup>1</sup>       | (UE,2008)* <sup>2</sup>       | (OMS,2006) <sup>#1</sup>       | (OMS,2021) <sup>#2</sup>       |
| <b>CONCENTRACIÓN EN EL AIRE</b>          |                       |                               |                               |                                |                                |
| <b>PM<sub>2,5</sub> µg/m<sup>3</sup></b> | Anual                 | 25                            | 20                            | 10                             | 5                              |
|  | 24-horas <sup>a</sup> |                               |                               | 25                             | 15                             |
| <b>PM<sub>10</sub> µg/m<sup>3</sup></b>  | Anual                 | 40                            | 40                            | 20                             | 15                             |
|  | 24-horas <sup>a</sup> | 50 <sup>c</sup>               |                               | 50                             | 45                             |
| <b>NO<sub>2</sub> µg/m<sup>3</sup></b>   | Anual                 | 40                            | 40                            | 40                             | 10                             |
|  | 1-hora                | 200                           |                               | 200                            |                                |
|  | 24-horas <sup>a</sup> |                               |                               |                                | 25                             |
| <b>O<sub>3</sub> µg/m<sup>3</sup></b>    | Anual                 |                               |                               |                                | 60                             |
|  | 8-horas <sup>b</sup>  | 120* <sup>3</sup>             | 120                           | 100                            | 100                            |
| <b>CONCENTRACIÓN EN EL AGUA</b>          |                       | <b>(UE,1998)*<sup>4</sup></b> | <b>(UE,2020)*<sup>5</sup></b> | <b>(OMS,2008)<sup>#3</sup></b> | <b>(OMS,2017)<sup>#4</sup></b> |
| <b>Arsénico µg/L</b>                     | Anual                 | 10                            | 10                            | 10                             | 10                             |
| <b>Nitrato mg/L</b>                      | Anual                 | 50                            | 50                            | 50                             | 50                             |
| <b>Trihalomethanos total µg/L</b>        | Anual                 | 100                           | 100                           | 100                            | 100                            |

UE= Unión Europea; OMS=Organización Mundial de la Salud.

<sup>a</sup> 99th percentil (ej.. 3-4 días superado/año)

<sup>b</sup> Promedio de la concentración media máxima diaria de 8 horas

<sup>c</sup> No debe excederse más de 35 veces por año calendario

\*1 Directiva del Consejo 1999/30/EC del 22 de abril de 1999 relativa a los valores límite de dióxido de azufre, dióxido de nitrógeno y óxidos de nitrógeno, partículas y plomo en el aire ambiente.

\*2 Directiva 2008/50/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de mayo de 2008, sobre la calidad del aire ambiente y un aire más limpio en Europa. (DO L 152 de 11.6.2008, pp. 1-44)

\*3 Directiva 2002/3/EC del Parlamento Europeo y del Consejo del 12 de febrero de 2002 relativa al ozono en el aire ambiente.

\*4 Directiva 98/83/CE del Consejo, de 3 de noviembre de 1998, sobre la calidad del agua destinada al consumo humano.

\*5 Directiva (UE) 2020/2184 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2020, sobre la calidad del agua destinada al consumo humano (refundición).

#1 Pautas de calidad del aire de la OMS para partículas, ozono, dióxido de nitrógeno y dióxido de azufre. Actualización global 2005. Resumen de la evaluación de riesgos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2006.

#2 Directrices mundiales de calidad del aire de la OMS. Material particulado (PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub>), ozono, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y monóxido de carbono. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021.

#3 Guías de la calidad de agua para la ingesta (fuente electrónica) incorporando 1ª y 2ª adenda, vol 1, recomendaciones.3ed. Génova: Organización Mundial de la Salud; 2008.

#4 Guías de la calidad de agua para la ingesta: 4ª edición incorporando 1ª adenda. Génova: Organización Mundial de la Salud; 2017

1.2.5.2 **Nitratos.** El nitrato y el nitrito se encuentran naturalmente en el agua potable, aunque el uso de fertilizantes nitrogenados se tradujo en un aumento de las concentraciones de nitrato en los acuíferos de agua potable. Los suministros públicos de agua potable regulan la

concentración máxima de nitrato en 10 mg/L pero por ejemplo, los pozos privados no están regulados y a menudo tienen niveles más altos. Habitualmente estamos expuestos a nitritos y nitratos a través del consumo de agua no embotellada y de las verduras de hoja verde y sus raíces<sup>65</sup>. No hay una clara evidencia de asociación entre beber agua contaminada con nitratos y CV. Dos estudios caso-control, uno realizado en España<sup>71</sup> y otro en Estados Unidos<sup>72</sup>, así como un estudio de cohorte prospectivo en los Países Bajos<sup>73</sup> no observaron ninguna asociación entre los niveles de nitrato del agua ingerida y el CV pero si en un estudio de cohorte entre mujeres posmenopáusicas en Estados Unidos<sup>74</sup> y un estudio caso-control realizado en New England (Estados Unidos)<sup>65</sup>. Este último estudio que, también tiene en cuenta el agua de pozos privados, describe además una asociación entre el CV y las concentraciones de nitrato en agua potable, consumo de carne roja y de carne roja procesada<sup>65</sup>.

1.2.5.3 Trihalometanos. Aunque la desinfección del agua potable es esencial para la salud pública, la cloración del agua origina trihalometanos (THM) en concentraciones altas<sup>27,66</sup>. Las concentraciones totales de THM que representan la suma de cloroformo, bromodiclorometano, dibromoclorometano y bromoformo son los únicos subproductos de la desinfección regulados en la Unión Europea (UE)<sup>66</sup>(tabla 1). El consumo de agua con niveles altos de THM se ha relacionado con mayor riesgo de CV. Un estudio europeo<sup>66</sup> en el que participan 26 países demuestra que aunque los niveles promedio de THM en el agua potable en toda la UE estaban por debajo de los límites establecidos,

en nueve países se superan los niveles máximos, entre ellos España. El porcentaje de población estimada con CV atribuible a la exposición a THM (ambos sexos, grupo de edad  $\geq 20$  años) osciló entre 0,01 % (IC 95 % 0,004-0,013) en Dinamarca a 23,2 % (IC 95 % 12,4-32,7) en Chipre y 30,7 % (IC 95 % 16,8-42,3) en Rumanía. Los casos de CV atribuibles a la exposición a THM variaba entre 0 en Dinamarca a 1,482 (IC 95 % 0,76-2,16) en España<sup>66</sup>. Los autores concluyen que asumiendo esta relación causal entre concentraciones de THM y CV, muchos tumores vesicales podrían evitarse optimizando el tratamiento, desinfección y distribución de agua sin comprometer la calidad microbiológica del agua potable.

1.2.5.4 Selenio. Aunque el selenio parecía tener un efecto protector de CV, estudios de hasta 7,1 años de seguimiento no lo han demostrado<sup>16,75</sup>.

1.2.5.5 Contaminantes del aire. Varios contaminantes del aire, incluidos los gases de escape diésel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos de los vehículos y las industrias, pueden contribuir a un mayor riesgo de CV<sup>32,76</sup>. El Índice de Calidad del Aire (ICA) es un indicador elaborado a partir de los datos de inmisión de los cuatro principales contaminantes primarios para los que la legislación vigente establece los niveles máximos: óxido de nitrógeno (NOx), partículas menores de 10 micras (PM<sub>10</sub>), partículas menores de 2,5 micras (PM<sub>2,5</sub>) y ozono (O<sub>3</sub>), cuyos valores máximos permitidos han ido disminuyendo con el paso de los años (tabla 1). Los contaminantes del aire generalmente se miden en microgramos por metro cúbico de aire ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). El ICA se valora entre -100 (peor calidad) y 100 (mejor calidad)<sup>77</sup>. En relación



con los carcinógenos ambientales del aire, el ICA ha empeorado en Catalunya en relación a los valores mínimos cuando se compara con los promedios urbanos europeos, aparentemente a expensas del O<sub>3</sub> y el NO<sub>2</sub>, quizá atribuido al incremento del parque automovilístico, especialmente de vehículos diésel, entre otros factores. La evidencia actualmente disponible sobre la asociación de CV y la contaminación del aire proviene principalmente de entornos laborales, por ejemplo, en conductores de vehículos motorizados, que están expuestos ocupacionalmente a una cantidad considerable de contaminación del aire relacionada con el tráfico. Sin embargo, aunque la intensidad de la exposición a la contaminación del aire de la población general es considerablemente menor que la de los conductores, podríamos pensar que una exposición de por vida a la contaminación del aire podría estar asociada con un mayor riesgo de cáncer del tracto urinario en la población general<sup>67</sup>.

### **1.2.6 Género**

Las mujeres presentan una incidencia de CV mucho menor que los varones (cuatro veces menos) pero una mortalidad superior<sup>78,79</sup>. Además el curso natural de enfermedad para el CV es diferente entre los géneros, siendo más agresivo en mujeres: los tumores uroteliales de vejiga T1 tras tratamiento endovesical con bacilo de Calmette y Guérin muestran tasas de recurrencia y progresión mayor en las mujeres con una supervivencia inferior<sup>80</sup>.

Como ya hemos comentado, las diferencias entre géneros se han explicado por el mayor consumo del tabaco por parte de los varones hasta hace unos años. Países como el Líbano, donde el tabaquismo es culturalmente frecuente entre

las mujeres, tienen la mayor incidencia de CV<sup>81,82</sup>. Sin embargo, en la actualidad, y con el paso de los años, el consumo de tabaco en las mujeres es muy elevado, y no transcurre de forma paralela al aumento de incidencia de CV. También, se ha postulado que las mujeres presentan incidencias inferiores de CV por una menor exposición laboral a productos cancerígenos en la industria agrícola, textil, química o en la construcción<sup>26,27,31,35,36,83,84</sup>, aunque hay autores que consideran que la diferencia de género en la incidencia de CV es independiente de las diferencias en el riesgo de exposición, incluido el tabaquismo<sup>83</sup>. Ciertos hábitos alimentarios más frecuentes en los varones, como el consumo de café y alcohol, el bajo consumo de frutas y verduras, y las dietas ricas en carnes rojas y proteínas animales, son factores posiblemente implicados en la mayor incidencia en varones que en mujeres<sup>24,25,27,31</sup>. Otro motivo que también influyen es que en las mujeres es frecuente que el diagnóstico de CV se retrase porque la hematuria u otros síntomas del tracto urinario inferior suelen atribuirse a cistitis y se piensa menos en la posibilidad de un tumor vesical<sup>16</sup>. Por último, posibles mecanismos moleculares implicados incluyen un metabolismo diferente de los carcinógenos por parte de las enzimas hepáticas entre varones y mujeres: la glutatión-S-transferasa M1 y la uridina 50-difosfoglucuronosiltransferasa son dos de los enzimas hepáticos implicados en el metabolismo de sustancias extrañas, modulan la exposición del urotelio vesical a carcinógenos y, por tanto, influyen en el riesgo de CV. Las diferencias observadas entre varones y mujeres en la expresión de estos enzimas pueden dar como resultado diferencias en el procesamiento metabólico y, en consecuencia, diferencias en la exposición del urotelio a carcinógenos. De acuerdo con esta hipótesis, una exposición similar a un carcinógeno daría como resultado una incidencia diferencial de CV entre

géneros. Además, la actividad de las hormonas esteroideas sexuales puede desempeñar un papel en el desarrollo de CV: se ha observado una mayor susceptibilidad a los carcinógenos de las células uroteliales mediada por andrógenos y cierto efecto biológico de andrógenos y estrógenos en el CV<sup>83</sup>. Un estudio de cohorte muestra que mujeres que han parido tienen incidencia más baja comparados con mujeres nulíparas (RR 0,80; IC 95% 0,72-0,89) aunque este estudio tiene importantes limitaciones como la ausencia de datos sobre el estado menstrual, sobre el uso de hormonas exógenas y sobre el hábito tabáquico<sup>85</sup>.

### **1.2.7 Raza**

Existen pocos datos sobre el impacto de la raza en la incidencia del CV. En Estados Unidos los individuos de raza blanca muestran una mayor incidencia, mientras que la raza negra se asocia a un estadio de la enfermedad más avanzado en el momento del diagnóstico<sup>86</sup>. Sin embargo, podrían estar implicados otros factores como una mayor dificultad para poder acceder a la sanidad por parte de la raza negra, y un estado, por tanto, más avanzado de enfermedad en su presentación<sup>86</sup>.

### **1.2.8 Nivel socioeconómico**

El bajo nivel socioeconómico ha sido relacionado con pronóstico menos favorable del CV<sup>87</sup>.

### **1.2.9 Condiciones médicas**

1.2.9.1 Patologías urinarias. La retención urinaria crónica, los procesos inflamatorios crónicos o infecciosos vesicales como la esquistosomiasis (frecuente infestación parasitaria que aumenta la incidencia de este tumor en el norte de África)<sup>16</sup> se han relacionado

con la carcinogénesis de CV. También se ha demostrado que las infecciones urinarias podrían aumentar el riesgo de CV<sup>88</sup>.

#### 1.2.9.2 Tratamientos.

- La radioterapia en el tratamiento del cáncer de ovario, testículo, cérvix, útero, próstata y linfoma no Hodgkin se ha asociado con el desarrollo de CV. El incremento de tratamientos de cáncer de próstata mediante radioterapia ha llevado consigo la aparición de un importante número de carcinomas vesicales radioinducidos<sup>89</sup>. En un metaanálisis de 21 estudios sobre radioterapia de cáncer de próstata, mostró un riesgo de CV elevado con una RR de 1,67 (IC 95% 1,55-1,80)<sup>90</sup> similar a lo descrito en otro estudio americano<sup>89</sup>. La radioterapia ha demostrado un mayor riesgo de CV pasados 10 años de la radiación y en pacientes de mayor edad en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la raza no caucásica reduce el riesgo. Histológicamente, el carcinoma in situ fue el CV más común aunque se observó que el riesgo de CV no uroteliales fue más alto de lo habitual. Anatómicamente, el CV se localizó más frecuentemente en el trigono. Aunque no había diferencias en el grado, estadio, o presencia de ganglios positivos, la radioterapia previa incrementó la mortalidad en un 30%<sup>89</sup>.
- Analgésicos. Un metaanálisis de 17 estudios (ocho cohortes y nueve caso-control) no encontró asociación entre el consumo de paracetamol y aspirina con el CV<sup>91</sup>. Sin embargo el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (sin tener en cuenta la aspirina) fue asociado significativamente a una reducción del 43

% de CV entre los no fumadores (RR 0,57; IC 95% 0,43-0,76) pero no entre fumadores en activo<sup>27,91</sup>.

- Estatinas. A pesar de la controversia sobre las estatinas el riesgo de CV, un metaanálisis de 13 estudios (3 estudios de cohortes y 10 observacionales) no demostró un mayor de riesgo de CV en los pacientes que tomaban estatinas (RR 1,07; IC 95% 0,95-1,21)<sup>92</sup>.
- Otros fármacos como ciclofosfamida (quimioterápico) o pioglitazona (entre otros hipoglucemiantes) (ver 1.2.9.3) se han asociado también con mayor riesgo de desarrollar un CV<sup>93</sup>.

1.2.9.3 Diabetes mellitus. Aunque se ha propuesto la diabetes como factor de riesgo del CV, el metaanálisis más amplio sobre diabetes mellitus y CV que incluye 36 estudios (nueve estudios caso-control y 27 estudios de cohorte) muestra un aumento moderado de riesgo de CV en los varones con diabetes mellitus pero no en las mujeres<sup>94</sup>. Parece ser que el riesgo de CV está inversamente relacionado con la duración de la diabetes mellitus, con un mayor riesgo de padecer CV en aquellos diabéticos de menos de 5 años de evolución.

Sin embargo, los hipoglucemiantes utilizados pueden ser un factor de confusión<sup>93-98</sup>. Dos amplios estudios mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de CV en diabéticos tratado con el hipoglucemiante pioglitazona. Un subgrupo mostró que el riesgo era más alto si la ingesta era superior a 28 gr diarios de pioglitazona<sup>95,96</sup>. Sin embargo el primer estudio de cohorte sobre este tema (hasta 16 años de seguimiento), no mostró un aumento del riesgo de CV en los pacientes que se trataron con pioglitazona<sup>97</sup>. Otro

estudio, sin embargo, objetivó una disminución del riesgo de CV con el uso de otros antidiabéticos orales como metformina y sulfonilurea pero sin relación con el tratamiento con insulina<sup>98</sup>.

1.2.9.4 Lupus eritematoso sistémico. Un metaanálisis de siete estudios sobre la posible relación entre el lupus y el CV mostró un RR de 2,11 (IC 95% 1,12-3,99)<sup>99</sup>.

1.2.9.5 Medidas antropométricas. *Sun et al.* reportaron un RR para CV de 1,07 (IC 95% 1,01-1,14) y 1,10 (IC 95% 1,06-1,14) para sobrepeso y obesidad respectivamente<sup>100</sup>. El índice de masa corporal se asocia con el riesgo de CV y el riesgo se incrementa un 42% por cada 5 mg/kg. Una limitación de estos altos índices de masa corporal es que están asociados con otros comportamientos poco saludables como baja actividad física y mala dieta<sup>101</sup>.

1.2.9.6 Síndrome metabólico. Un estudio caso-control demuestra que pacientes con síndrome metabólico tiene un riesgo dos veces superior de tener un CV<sup>102</sup>.

1.2.9.7 Lesión de la médula espinal. Un amplio estudio de cohorte (54.401 pacientes) no muestra diferencias significativas en el riesgo de CV en pacientes con lesiones medulares (RR 0,91; IC 95% 0,72-1,16)<sup>103</sup>. Sin embargo, en otro estudio sobre 1.816 pacientes observaron que los pacientes con cateterismos intermitentes por lesión medular presentaban un mayor riesgo de CV que aquellos pacientes que se hacían cateterismos intermitentes por otro motivo (RR 6,51; IC 95% 2,56-16,52)<sup>104</sup>.

1.2.9.8 Trasplante renal. Por último, un metaanálisis de 11 estudios retrospectivos observacionales demostró un riesgo de CV elevado en los pacientes con trasplante renal (RR 3,18; IC 95% 1,34-7,53)<sup>105</sup>.

### **1.3 REGISTROS POBLACIONALES DE CÁNCER DE VEJIGA**

Los registros poblacionales de cáncer son esenciales en el estudio de la incidencia de los diferentes tipos de neoplasias malignas. Para que estos registros sean útiles, es necesario definir las reglas de recopilación y almacenamiento de datos, establecer qué casos se han de registrar, como se han de codificar y qué tipo de informes se generarán<sup>106-109</sup>. Las reglas de cada registro para definir tumores primarios o tumores múltiples son un intento proporcionar datos de incidencia que sean consistentes y reproducibles<sup>106-110</sup>.

Según la anatomía patológica, los tumores uroteliales pueden ser lesiones planas (displasia, carcinoma in situ), neoplasias papilares no invasivas, limitadas a la mucosa (papiloma, papiloma invertido, neoplasia papilar de bajo potencial maligno, carcinoma papilar de bajo o alto grado), y neoplasias papilares invasivas que afectan la submucosa o más allá (carcinoma papilar de bajo o alto grado). En comparación con otros tipos de cáncer, el registro de CV plantea problemas específicos relacionados sobre todo con la inclusión y codificación de tumores papilares no invasivos, carcinoma in situ o los indeterminados. Además, se presentan frecuentemente como tumores múltiples y con elevada probabilidad de recurrencia<sup>111,112</sup>, lo que aumenta la dificultad de los registros.

Debido a estas peculiaridades del CV en relación con otros tipos de cáncer, las reglas de codificación de los diferentes registros poblacionales son complicadas y se han ido modificando a lo largo de los años.



## **2. JUSTIFICACIÓN**

## 2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vejiga (CV) es el más común de los que afectan al tracto urinario siendo una significativa proporción debido al consumo de tabaco, y a la exposición a carcinógenos laborales y ambientales. Sin duda, los patrones de incidencia y sus tendencias dependen de comportamiento poblacional frente al tabaco, de los cambios ocupacionales y de las regulaciones ambientales, aunque cada vez se le da más importancia a la susceptibilidad genética y a las diferencias hormonales y metabólicas entre géneros. Se ha hablado de muchos otros factores de riesgo implicados en el CV aunque de forma contradictoria.

El Vallès Occidental está dividido en dos áreas sanitarias, Este y Oeste. El Vallès Occidental Oeste comprende un área de 430.000 habitantes, con una alta industrialización, que hasta la década de los 70 se basaba en la industria textil. El único estudio epidemiológico de CV en el área sanitaria del Vallès Occidental data de 1992-1994<sup>14,15,84</sup>. Estos autores describen una incidencia de CV muy superior a la objetivada en cualquier otra área de España, sobre todo en varones, lo que se relacionó inicialmente no solo con consumo de tabaco, sino también con su industria textil. Sin embargo, al analizar este factor de riesgo, sólo se observó un riesgo relativo elevado en la exposición laboral de determinadas ocupaciones dentro de la industria textil, durante largos períodos de tiempo o en épocas anteriores de menor prevención laboral<sup>14,15,84</sup>. No se han realizado más estudios epidemiológicos desde entonces, pero en los últimos 30 años, nuestros datos de actividad asistencial con respecto al CV, nos hicieron pensar que la incidencia del CV en el área sanitaria del Vallès Occidental continuaba estando entre las más altas. Por ello, nos planteamos llevar a cabo un estudio prospectivo para conocer la incidencia actual del CV y los factores de riesgo específicos en

nuestra zona. Aunque es bien conocido que el tabaquismo está implicado en el CV, nos interesa analizar otros factores, sobre todo, laborales y ambientales, que pudieran afectar la incidencia de CV en Vallès Occidental al ser el área más industrializada de Catalunya.

Al revisar el estado actual del tema, hemos visto que existe una gran disparidad entre las incidencias de CV en función de las reglas de codificación, los años recopilados y estimados, si considera la tasa bruta o ajustada, y las áreas de población incluidas en los diferentes registros. Esta heterogeneidad dificulta la comparación de las incidencias de CV registradas en un área determinada.

Todos estos datos, junto a la falta de estudios epidemiológicos actuales sobre la situación CV en el Vallès Occidental me motivan a impulsar un proyecto de investigación que permita esclarecer el origen y el comportamiento de un cáncer tan frecuente, con índices de mortalidad importantes y que provocan un gran impacto económico. El conocimiento de las características epidemiológicas del CV es importante no solo para planificar la atención médica de esta costosa enfermedad, sino también para poder mejorar su prevención, diagnóstico y tratamiento.

### **3. HIPÓTESIS**

### 3. HIPÓTESIS

- a) La elevada incidencia de cáncer de vejiga urinaria (CV) descrita en la década de los 90 en la comarca del Vallès Occidental se mantiene en la actualidad.
  
- b) Existen numerosos factores de riesgo potencialmente relacionados con la etiopatogenia del CV: una mayor exposición a carcinógenos laborales y ambientales en la comarca del Vallès Occidental justifica esta elevada incidencia de CV, aunque probablemente existen otros factores de riesgo implicados.
  
- c) La heterogeneidad de criterios entre los diferentes registros poblacionales de CV dificulta la comparación de incidencias.

## **4. OBJETIVOS**

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo principal**

Determinar la incidencia actual de cáncer de vejiga urinaria (CV) en el Vallès Occidental Oeste y analizar sus factores de riesgo asociados.

### **4.2 Objetivos específicos**

4.2.1 Estimar la incidencia actual de CV en el Vallès Occidental Oeste.

4.2.2 Revisar de forma sistemática los registros poblacionales de CV para valorar su comparabilidad.

4.2.3 Identificar los factores de riesgo independientes que favorecen el desarrollo de CV en el área sanitaria del Vallès Occidental Oeste.

## **5. ARTÍCULOS PUBLICADOS**



## 5. ARTÍCULOS PUBLICADOS

### ARTÍCULO 1

Caballero JM, Pérez-Márquez M, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. **Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain.** J Environ Public Health. 2022 Jul 7;2022:1051046. doi: 10.1155/2022/1051046. PMID: 35844948; PMCID: PMC9282998. Q2; IF: 2,791

### ARTÍCULO 2

Caballero JM, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. **Systematic review of population-based bladder cancer registries: How criteria heterogeneity affects the comparison of incidences.** Cancer Med. 2022 Dec 18. doi: 10.1002/cam4.5494. Epub ahead of print. PMID: 36530046. Q2; IF: 4,711

### ARTÍCULO 3

Caballero JM, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. **Risk Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain: A Case-Control Study.** J Clin Med. 2023 Jan 16;12(2):728. doi: 10.3390/jcm12020728. PMID: 36675657; PMCID: PMC9867509. Q1; IF:4,964

## **6. MÉTODOS**

## 6. MÉTODOS

### 6.1 MÉTODOS DEL ARTÍCULO 1

Estudio prospectivo de la incidencia actual de cáncer de vejiga urinaria (CV) y descripción de las tendencias temporales durante las últimas tres décadas de los factores de riesgo conocidos (tabaquismo, factores laborales y contaminantes ambientales) en el Vallès Occidental Oeste.

#### 6.1.1 Población y período de estudio

El Vallès Occidental Oeste es un área sanitaria, altamente industrializada y urbanizada, con 430.883 habitantes (211.784 varones y 219.099 mujeres)<sup>77</sup> cuya asistencia sanitaria pública depende del Hospital Universitari Mútua Terrassa y del Hospital del Consorci Sanitari de Terrassa.

##### 6.1.1.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes diagnosticados de CV primario urotelial, con confirmación histológica, desde el 1 de enero del 2018 al 31 de diciembre de 2019 en el Hospital Universitari Mútua Terrassa y en el Hospital del Consorci Sanitari de Terrassa.

##### 6.1.1.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con CV no urotelial.
- Pacientes con recidivas de un CV ya conocido.
- Pacientes que no residían en el área sanitaria Valles Occidental Oeste.

### **6.1.2 Descripción de las variables**

- Datos demográficos (edad y sexo).
- Datos sobre el hábito de fumar, la ocupación y la contaminación ambiental del Vallès Occidental en los últimos 25 años obtenidos del Institut d' Estadística de Catalunya<sup>77</sup>.

### **6.1.3 Análisis estadístico**

Se realizó estudio estadístico mediante el programa IBM SPSS versión 21 para Mac. La incidencia cruda anual fue calculada en base al número de casos registrados durante los años 2018-2019 en el Hospital Universitari Mútua Terrassa y en el Hospital del Consorci Sanitari de Terrassa. Se calcularon tasas de incidencia específicas por grupos de edad y sexo utilizando los datos municipales del IDESCAT de 2019 como denominador<sup>77</sup>. Las tasas fueron ajustadas por edad y sexo, mediante el método directo, utilizando como referencia la población europea estandarizada del 2013<sup>113</sup> y la población mundial estandarizada<sup>114</sup>.

## **6.2 MÉTODOS DEL ARTÍCULO 2**

Revisión sistemática de la literatura sobre los registros poblacionales del cáncer de vejiga y los datos de su incidencia, siguiendo la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>115</sup>. Para identificar artículos relacionados con los registros de CV como forma de identificar estos registros, se utilizaron dos bases de datos electrónicas, *MEDLINE* (a través de

Pubmed) y *Google Scholar*, con los términos de búsqueda (MeSH) “*urinary bladder neoplasms*” y sus sinónimos, “*registries*” e “*incidence*”, limitando a los artículos publicados en los últimos 10 años en inglés o castellano.

### **6.2.1 Selección de registros**

Dos personas revisaron todos los documentos por separado. Se incluyeron todos los documentos y artículos, que cumplían todos los criterios de inclusión:

- Estaban relacionados con un registro de cáncer nacional o internacional.
- Proporcionaban datos sobre la incidencia de CV.
- Aportaban datos del programa de registro de cáncer o disponíamos de una página web para consultar esta información.

Los criterios de exclusión eran:

- Estudios publicados con anterioridad al 1 de enero de 2011.
- Los documentos o artículos en los que no se identifique un registro de cáncer de base poblacional, nacional o internacional, o eran registros hospitalarios.
- Estudios en los que no se identificaron datos claros sobre la incidencia de CV en un periodo definido.
- Documentos o artículos sobre registros nacionales o internacionales en los que no era posible analizar las reglas de registro de incidencia de BC por información incompleta, no tener sitio web o estar la información en un idioma diferente al inglés o español.
- Documentos duplicados.

Primero, los artículos fueron seleccionados en base a sus títulos y resúmenes, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. En caso de dudas, se realizó un segundo análisis: se leyó el texto completo de los documentos, llegando posteriormente a un consenso entre los 2 revisores sobre su inclusión o no en la revisión sistemática. Los artículos seleccionados se agruparon según el registro del que reportaban datos. Si era necesario, se revisaban las páginas web de los registros de cáncer. Después de la segunda selección, se eligió un registro internacional que cubría la mayor cantidad de países y un registro nacional con la mayor cantidad de publicaciones para un análisis adicional. Se eligió un tercer registro de cáncer que, además de cumplir con todos los criterios de inclusión, aportara datos sobre nuestra área de salud.

### **6.2.2 Proceso de recopilación de datos**

Los datos se extrajeron de los textos completos de los artículos y de las páginas web de cada registro de cáncer. Se obtenían información sobre:

- Áreas geográficas implicadas en cada uno de los registros, y últimas fechas de incidencia real y estimada de CV.
- Reglas de codificación del CV, con especial interés en las prácticas de registro relativas a tumores de comportamiento incierto o desconocido, carcinoma in situ y tumores múltiples.

### **6.3 MÉTODOS DEL ARTÍCULO 3**

Estudio caso-control de los posibles factores de riesgo implicados en incidencia actual de CV en el Vallès Occidental Oeste.

### **6.3.1 Población y período de estudio**

El Vallès Occidental Oeste es un área sanitaria, altamente industrializada y urbanizada, con 430.883 habitantes (211.784 varones y 219.099 mujeres)<sup>77</sup> cuya asistencia sanitaria pública depende del Hospital Universitari Mútua Terrassa y del Hospital del Consorci Sanitari de Terrassa.

#### **6.3.1.1 Criterios de inclusión**

- Grupo de casos: incluimos consecutivamente pacientes de más de 18 años con CV urotelial confirmado histológicamente, residentes en el área asistencial del Hospital Universitari Mútua de Terrassa durante 2018-2019 hasta alcanzar el tamaño muestral.
- Grupo control: sujetos sin CV emparejados con los casos en sexo y edad (+/- 5 años) y reclutados de entre los que acudan a nuestras consultas de Urología del Hospital Universitari Mútua de Terrassa por otros motivos o acompañantes de los casos.

#### **6.3.1.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con CV no urotelial.
- Pacientes con recidivas de un CV ya conocido.
- Pacientes o controles que no residían en el área sanitaria Valles Occidental Oeste.
- Incapacidad para contestar las preguntas de la entrevista para el estudio caso-control.

### **6.3.2 Descripción de las variables**

- Datos demográficos (edad y sexo).

- Entrevista estructurada directa realizada siempre por el mismo urólogo, en la que se recogían los datos sobre los factores de riesgo en estudio:

- antecedentes familiares.
- zona de residencia habitual (por códigos postales).
- consumo de tóxicos que incluyen tabaco negro y rubio (número de cigarrillos diarios y años de consumo).
- ingesta de alcohol (gramos de alcohol diarios y años de consumo).
- consumo de café cafeinado o descafeinado (número de tazas de café y años de consumo).
- ingesta de agua de la red pública o embotellada (litros de agua diarios).
- consumo habitual de grasas animales.
- toma de analgésicos (número de comprimidos de analgésicos semanales).
- exposiciones laborales presentes o pasadas y por los años de exposición. Las ocupaciones se clasificaron siguiendo el esquema de la NYK and ISCO-1958 (*Nordisk Yrkesklassificering, or Nordic Occupational Classification and Standard Classifications of Occupations*)<sup>116</sup>. Por último, se registraban las exposiciones laborales presentes o pasadas y los años de exposición a cada profesión.

### **6.3.3 Análisis estadístico**

Se realizó estudio estadístico mediante el programa IBM SPSS versión 26 para Mac.

- Cálculo del tamaño muestral para estudio caso-control, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, se



precisan 106 casos y 106 controles para detectar una *odds ratio* (OR) mínima de 2.5. Se asume que la proporción de expuestos en el grupo control será del 0.2<sup>117</sup>.

- Estudio descriptivo de la muestra para las variables cuantitativas, medidas de tendencia central y de dispersión.
- Estudio descriptivo de la muestra para las variables cualitativas en frecuencias y porcentajes.
- Análisis bivariado, mediante el test de chi cuadrado y la OR en las variables dicotómicas con sus correspondientes intervalos de confianza. Comparación de medias mediante t de Student.
- Análisis multivariante a través de una regresión logística condicional.
- Para todas las variables (factores de riesgo) se obtiene inicialmente los OR (tablas 2x2) con análisis bivariado y luego, mediante regresión logística condicional, en la que la variable dependiente es caso/control, los OR ajustados a edad y edad estratificada (menor o igual a 65 años y mayor 65 años), IMC, obesidad, tabaco rubio, tabaco negro, consumo de café cafeinado y café descafeinado, consumo de alcohol, consumo de agua del grifo y agua embotellada, zona de residencia y profesión. También se realiza una regresión logística para estudiar la posible interacción entre tabaco, café y consumo de analgésicos.
- Para el análisis de las profesiones como factor de riesgo de CV nos basamos en un metaanálisis sobre 263 artículos<sup>31</sup> donde clasifican 61 ocupaciones siguiendo los códigos de la *International Standard Classification of Occupations* (ISCO-58)<sup>116</sup> y determinan su OR para CV: 42 ocupaciones tenían un aumento de la incidencia de CV, mientras que

6 presentaban incidencia menor. Para poder categorizar las diferentes ocupaciones, otorgamos a cada una de las profesiones de los casos y controles la OR correspondiente definida en este metaanálisis<sup>31</sup>.

Para las variables significativas se establecieron los intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05.

## **7. RESULTADOS**

## 7. RESULTADOS

### 7.1 RESULTADOS DEL ARTÍCULO 1

#### 7.1.1 Incidencia

Durante los años 2018-2019 se registraron 295 pacientes con cáncer de vejiga urinaria (CV) primario: 155 casos (52,5%) en el Hospital Universitari Mútua de Terrassa y 140 casos (47,4%) en el Hospital del Consorci Sanitari de Terrassa. La incidencia global anual por 100.000 personas año fue de 34,2 casos (IC 95% 30,3-38,1); 62,6 casos (IC 95% 51,9-73,2) en varones y 6,8 casos (IC 95% 3,4-10,3) en mujeres. La tasa anual ajustada a la población estándar europea fue de 41,2 (IC 95% 36,5,-45,9), y ajustada a la población estándar mundial de 15,9 (IC 95% 13,0-17,8). Al analizar por género, la incidencia anual ajustada a la población estándar europea fue de 85,3 (IC 95% 75,0-95,5) en varones y de 7,0 casos (IC 95% 4,5-9,5) en mujeres, y de 31,7 (IC 95% 27,9-35,5) y 2,9 (IC 95% 1,8-3,9) respectivamente cuando se ajustó a la población estándar mundial.

El número de casos de CV en el 2018 y sus tasas brutas y ajustadas en el Vallès Occidental Oeste comparado con los países europeos se presentan en la tabla 2<sup>118,119</sup>. La incidencia en nuestra área es muy elevada en los varones, siendo similar a la de España si se valora la tasa anual bruta (Vallès Occidental Oeste 62,6 vs España 65,0) pero superior al ajustar por la población estándar europea (85,3 vs 70,2) o mundial (31,7 vs 27,5)<sup>118,119</sup>.

Tabla 2. Número de casos y tasas estimadas de incidencia de cáncer de vejiga bruta, ajustada por edad a la población estándar europea y a la población mundial, en los países europeos en 2018, comparando con el área del Vallès Occidental Oeste.

| PAISES                         | VARONES    |             |             |             | MUJERES   |            |            |            |
|--------------------------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|------------|------------|
|                                | N          | TB          | TAe         | TAm         | N         | TB         | TAe        | TAm        |
| Alemania                       | 27.812     | 68,6        | 66,6        | 26,4        | 7.926     | 19,0       | 15,1       | 6,3        |
| Austria                        | 984        | 22,9        | 25,1        | 9,9         | 370       | 8,3        | 7,3        | 3,0        |
| Bélgica                        | 3.503      | 61,7        | 70,2        | 27,7        | 955       | 16,4       | 15,1       | 6,4        |
| Bulgaria                       | 1.448      | 42,3        | 44,5        | 20,8        | 438       | 12,1       | 10,3       | 4,9        |
| Chipre                         | 121        | 20,3        | 30,2        | 12,4        | 43        | 7,2        | 9,0        | 3,9        |
| Croacia                        | 994        | 49,5        | 55,5        | 23,4        | 346       | 16,0       | 13,7       | 6,1        |
| Dinamarca                      | 1.954      | 68,3        | 74,4        | 29,3        | 570       | 19,7       | 18,6       | 7,7        |
| Eslovaquia                     | 842        | 31,8        | 45,7        | 18,5        | 324       | 11,6       | 12,0       | 5,2        |
| Eslovenia                      | 388        | 37,5        | 42,1        | 16,9        | 137       | 13,1       | 11,3       | 5,0        |
| España                         | 14.793     | 65,0        | 70,2        | 27,5        | 3.475     | 14,7       | 12,5       | 5,6        |
| Estonia                        | 201        | 32,8        | 42,4        | 16,7        | 78        | 11,2       | 9,1        | 3,9        |
| Finlandia                      | 947        | 34,6        | 36,9        | 14,0        | 245       | 8,7        | 7,3        | 2,8        |
| Francia                        | 13.408     | 41,8        | 45,6        | 17,2        | 2.874     | 8,7        | 7,3        | 2,7        |
| Grecia                         | 5.106      | 93,1        | 95,1        | 40,4        | 694       | 12,3       | 10,4       | 4,5        |
| Hungría                        | 2.334      | 50,6        | 60,9        | 26,9        | 1.057     | 20,8       | 18,7       | 9,1        |
| Irlanda                        | 680        | 28,5        | 41,8        | 15,8        | 260       | 10,7       | 13,5       | 5,5        |
| Islandia                       | 69         | 40,7        | 53,6        | 22,1        | 17        | 10,1       | 11,9       | 5,3        |
| Italia                         | 20.695     | 71,6        | 66,2        | 27,4        | 5.213     | 17,2       | 13,3       | 6,0        |
| Latvia                         | 361        | 40,7        | 51,3        | 21,1        | 167       | 16,0       | 13,1       | 5,9        |
| Lituania                       | 425        | 32,1        | 41,3        | 16,3        | 157       | 10,1       | 8,2        | 3,4        |
| Luxemburgo                     | 89         | 30,0        | 44,6        | 15,3        | 21        | 7,2        | 8,3        | 2,7        |
| Malta                          | 106        | 48,8        | 54,3        | 21,6        | 27        | 12,6       | 11,6       | 4,6        |
| Noruega                        | 1.182      | 43,7        | 55,1        | 20,9        | 371       | 14,0       | 14,8       | 5,9        |
| Países Bajos                   | 5.087      | 59,8        | 66,1        | 25,8        | 1.628     | 19,0       | 18,0       | 7,9        |
| Polonia                        | 8.197      | 44,5        | 56,8        | 23,7        | 2.686     | 13,6       | 12,9       | 5,8        |
| Portugal                       | 1.765      | 36,2        | 36,0        | 14,6        | 575       | 10,6       | 8,3        | 3,1        |
| Reino Unido                    | 8.826      | 26,9        | 30,6        | 10,8        | 3.392     | 10,1       | 9,6        | 3,6        |
| República Checa                | 2.169      | 41,5        | 49,5        | 19,8        | 774       | 14,3       | 13,1       | 5,2        |
| Rumania                        | 3.051      | 32,2        | 38,5        | 16,9        | 873       | 8,6        | 8,0        | 3,3        |
| Suecia                         | 2.177      | 43,6        | 46,8        | 17,8        | 682       | 13,7       | 12,7       | 5,1        |
| <b>VALLÈS OCCIDENTAL OESTE</b> | <b>133</b> | <b>62,6</b> | <b>85,3</b> | <b>31,7</b> | <b>15</b> | <b>6,8</b> | <b>7,0</b> | <b>2,9</b> |
| EU28                           | 128.463    | 51,4        | 55,4        | 22,0        | 35.987    | 13,8       | 12,1       | 5,1        |
| EU28+EFTA                      | 131.751    | 51,3        | 55,4        | 22,0        | 36.951    | 13,8       | 12,1       | 5,1        |

N: número de casos. TB: Tasa bruta. TAm: Tasa ajustada a la población estándar mundial. TAe: Tasa ajustada a la población estándar europea 2013 (EU 28+EFTA). Todas las tasas son por 100.000 habitantes y año.

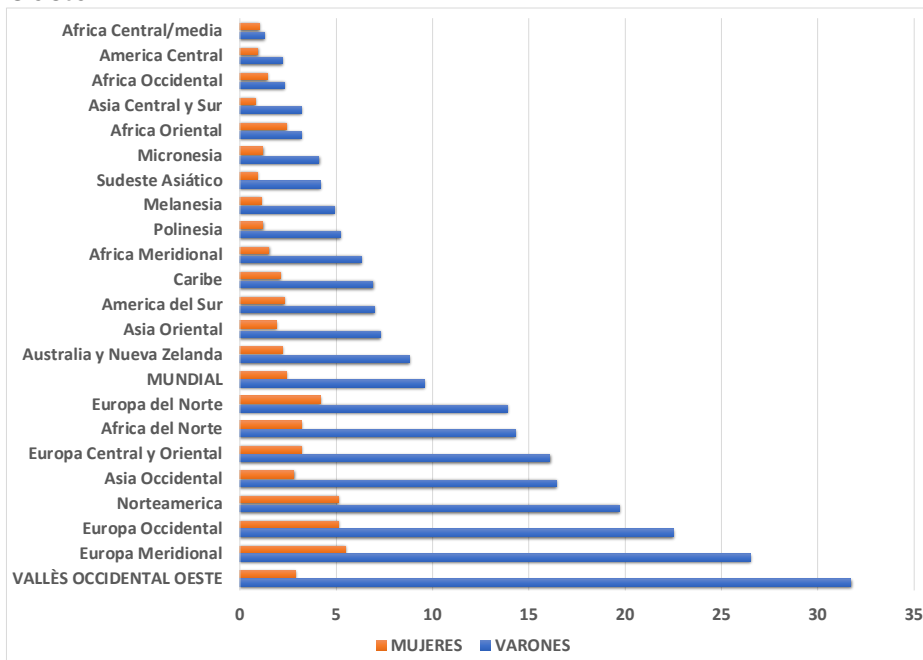
Datos obtenidos de ECIS-European Cancer Information System y del REDECAN-Red Española de Registros de Cáncer <sup>118,119</sup>.

La tasa de incidencia ajustada por la población estándar mundial en el Vallès Occidental Oeste fue en varones muy superior a las de otras zonas del mundo (figura 1), y ocupa el tercer lugar, tras Grecia y Líbano si se compara con los países con mayor tasa de incidencia de CV en varones (figura 2)<sup>81,120</sup>. En cambio, en mujeres, en el 2018, la tasa de incidencia ajustada a la población mundial es la menor si se compara con los países con mayor incidencia en varones (figura 2)<sup>81,120</sup>. Si comparamos la tasa ajustada por la población europea en el Valles Occidental Oeste con los países europeos, ocupa el segundo lugar tras Grecia para los varones, siendo la incidencia mucho más baja en mujeres (tabla 2)<sup>118,119</sup>.

### **7.1.2 Datos demográficos**

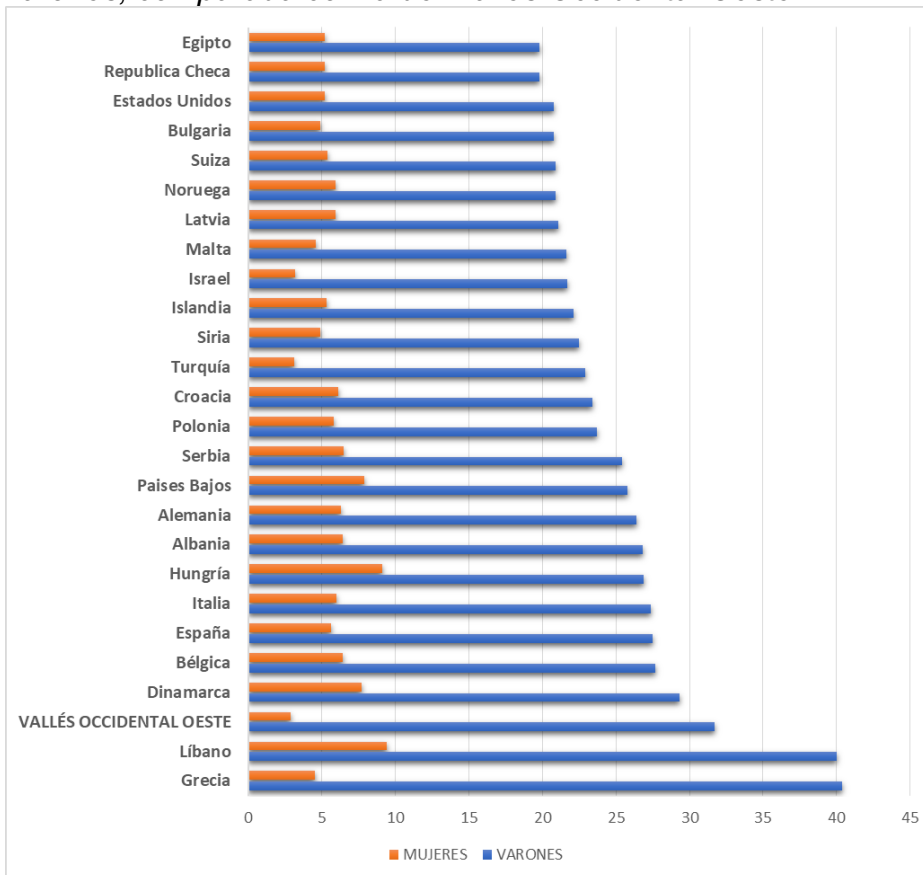
La media de edad era de 72,5 años (DE=10,4; rango 30-91 años), y un 89,8% eran varones, sin diferencias estadísticamente significativas en la edad media entre ambos géneros. En la distribución por edades, un 77,3% tenían más de 65 años (78,1% de los varones y un 70,0% de las mujeres), siendo una excepción el CV en los pacientes jóvenes ya que solo 6 pacientes (2,0%) eran menores de 50 años. La tasa de incidencia anual bruta más elevada se observó para la franja de 80 a 84 años en la totalidad de la muestra, pero para los varones era la franja de 74 a 79 años y para las mujeres, la de 84 a 89 años (tabla 3).

Figura 1. Tasa de incidencia ajustada por la población estándar mundial del cáncer de vejiga estimada el 2018 comparada con la del Vallès Occidental Oeste.



Datos obtenidos de GLOBOCAN 2018<sup>81,120</sup>.

Figura 2. Tasa de incidencia ajustada por la población estándar mundial del cáncer de vejiga en el 2018, en los países con mayor tasa de incidencia en varones, comparada con la del Vallès Occidental Oeste.



Datos obtenidos de GLOBOCAN 2018<sup>81,120</sup>.

Tabla 3. Tasa bruta de incidencia de CV estratificada por edad y sexo según la población del Vallès Occidental Oeste en 2018-2019<sup>77</sup>.

|              | VARONES                   |            |                                  | MUJERES                   |           |                                 |
|--------------|---------------------------|------------|----------------------------------|---------------------------|-----------|---------------------------------|
|              | Población<br>(habitantes) | N          | TIB                              | Población<br>(habitantes) | N         | TIB                             |
| 0 - 4 años   | 11.424                    | 0          |                                  | 10.662                    | 0         |                                 |
| 5 - 9 años   | 13.568                    | 0          |                                  | 12.665                    | 0         |                                 |
| 10 - 14 años | 14.195                    | 0          |                                  | 13.524                    | 0         |                                 |
| 15 - 19 años | 12.660                    | 0          |                                  | 11.824                    | 0         |                                 |
| 20 - 24 años | 11.546                    | 0          |                                  | 10.833                    | 0         |                                 |
| 25 - 29 años | 11.345                    | 0          |                                  | 11.296                    | 0         |                                 |
| 30 - 34 años | 12.438                    | 1          | 4,02 (95%CI: -7,12-15,16)        | 13.012                    | 0         |                                 |
| 35 - 39 años | 16.139                    | 0          |                                  | 16.384                    | 0         |                                 |
| 40 - 44 años | 19.950                    | 2          | 5,01 (95%IC: -4,81-14,84)        | 19.940                    | 0         |                                 |
| 45 - 49 años | 18.380                    | 3          | 8,16 (95%IC: -4,90-21,22)        | 18.030                    | 0         |                                 |
| 50 - 54 años | 16.262                    | 6          | 18,45 (95%IC: -2,43-39,32)       | 16.239                    | 4         | 12,32 (95%IC: -4,75-29,38)      |
| 55 - 59 años | 13.380                    | 18         | 67,26 (95%IC:23,33-111,20)       | 13.999                    | 1         | 3,57 (95%IC: -6,33-13,47)       |
| 60 - 64 años | 11.326                    | 25         | 110,37 (95%IC:49,22-171,52)      | 12.156                    | 3         | 12,34 (95%IC: -7,41-32,09)      |
| <65 años     | 182.613                   | 55         | 15,06 (95%IC:9,43-20,69)         | 180.564                   | 8         | 2,22 (95%IC:0,04-4,39)          |
| 65 - 69 años | 9.174                     | 32         | 174,41 (95%IC:89,02-259,79)      | 10.193                    | 3         | 14,72 (95%IC: -8,83-38,26)      |
| 70 - 74 años | 7.757                     | 57         | 367,41 (95%IC:232,77-502,05)     | 9.171                     | 4         | 21,81 (95%IC: -8,41-52,03)      |
| 75 - 79 años | 5.058                     | 53         | 523,92 (95%IC:324,97-722,88)     | 6.428                     | 3         | 23,34 (95%IC: -14,00-60,68)     |
| 80 - 84 años | 3.654                     | 37         | 506,29 (95%IC:276,17-736,42)     | 5.651                     | 6         | 53,09 (95%IC: -6,97-113,15)     |
| 85 - 89 años | 2.515                     | 26         | 516,90 (95%IC:236,64-797,16)     | 4.396                     | 5         | 56,87 (95%IC: -13,61-127,35)    |
| Mes 90 años  | 1.013                     | 5          | 246,79 (95%IC: -58,76-552,34)    | 2.696                     | 1         | 18,55 (95%IC: -32,86-69,65)     |
| ≥65 años     | 29.171                    | 210        | 359,95 (95%IC:291,22-428,67)     | 38.535                    | 22        | 28,55 (95%IC:11,68-45,41)       |
| <b>TOTAL</b> | <b>211.784</b>            | <b>265</b> | <b>62,56 (95%IC:51,91-73,21)</b> | <b>219.099</b>            | <b>30</b> | <b>6,85 (95%IV:3,38-10,M31)</b> |

N: número de casos. TIB: tasa de incidencia bruta.



### **7.1.3 Análisis de las tendencias temporales en los factores de riesgo**

#### **7.1.3.1 Tabaquismo**

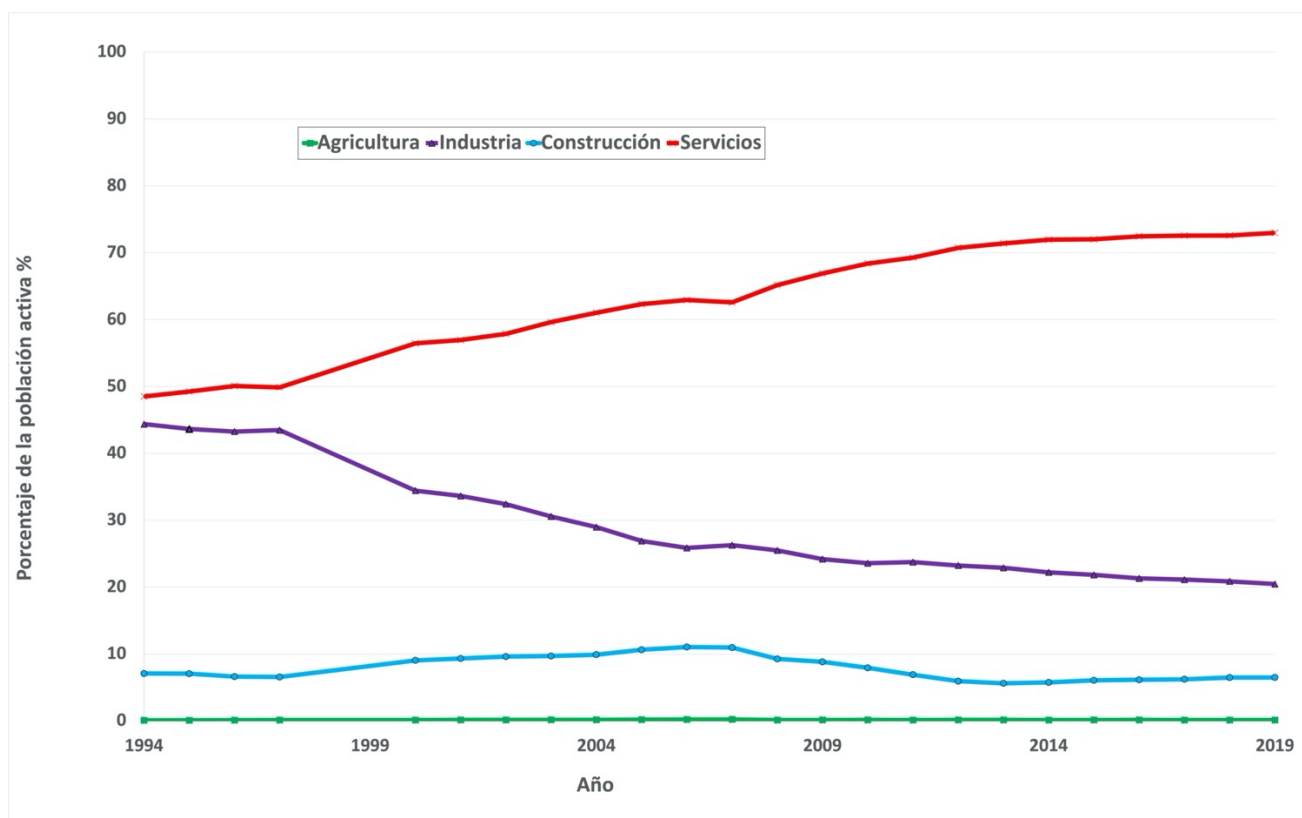
En Cataluña, en 1994, la prevalencia de fumadores en la población mayor de 15 años era del 42,3% en varones y del 20,7% en mujeres. En 2018, la prevalencia en varones disminuyó a 30,9%, aunque seguía siendo alta en el grupo de edad de 35 a 44 años (40,3%). Sin embargo, en este mismo año, la prevalencia de tabaquismo se mantuvo en mujeres (20,5%), siendo la más alta entre 25-34 años (31,6%)<sup>77</sup>. Estudios previos habían demostrado que el 84,9% de los casos de CV diagnosticados durante 1993-1995 en el Vallès Occidental habían fumado alguna vez <sup>84</sup>. En el estudio actual, 179 de 295 casos de CV diagnosticados durante 2018-2019 eran fumadores, lo que representa una disminución al 60,7%.

#### **7.1.3.2 Exposición ocupacional**

En 1994, el 44,36% de la población activa total del Vallès Occidental trabajaba en la industria y el 48,49% en el sector de los servicios. A lo largo de los años, la población ocupada en la industria disminuyó hasta el 22,59% a expensas de un aumento de la población que trabajaba en los servicios hasta el 72,24% (figura 3)<sup>77</sup>. En la década de los 90, las dos actividades industriales con mayor número trabajadores, con una diferencia considerable sobre el resto, eran la industria metalúrgica y la textil, (incluye confección, cuero y calzado). En los años siguientes ambas sufrieron una fuerte caída en empleo, más acusado en el caso del textil que ya venía disminuyendo desde los años 70, que en el de la metalurgia. En efecto, en el período 2000-2018, la industria textil perdió el 62,6% de su mano de obra, mientras que en la metalurgia el descenso fue del 34,3%<sup>77,121</sup>. Sin embargo, en el 2017 había 170 polígonos industriales en el

Vallès Occidental, de los cuales el 21,5% se crearon en el periodo 1991-2000 y el 16,9% en el periodo 2000-2017. Esta zona del noreste de España tiene por tanto la mayor superficie total de polígonos industriales de toda Cataluña (4.700 hectáreas)<sup>77,121</sup>. En cuanto a la tipología, actualmente la industria química y la gestión de residuos representan el 29 % del total de la industria, seguida de la industria metalúrgica (18%) y la industria agroalimentaria (10%). Otros tipos minoritarios en la región del Vallès Occidental son la industria minera (8%), la relacionada con el consumo de solventes orgánicos (5%) y la industria del papel, cartón y derivados de la madera (1%)<sup>121</sup>.

*Figura 3. Porcentaje de población afiliada a la Seguridad Social por sectores ocupacionales (agricultura, industria, construcción y servicios) de 1994 a 2019 en el Vallès Occidental <sup>77</sup>.*

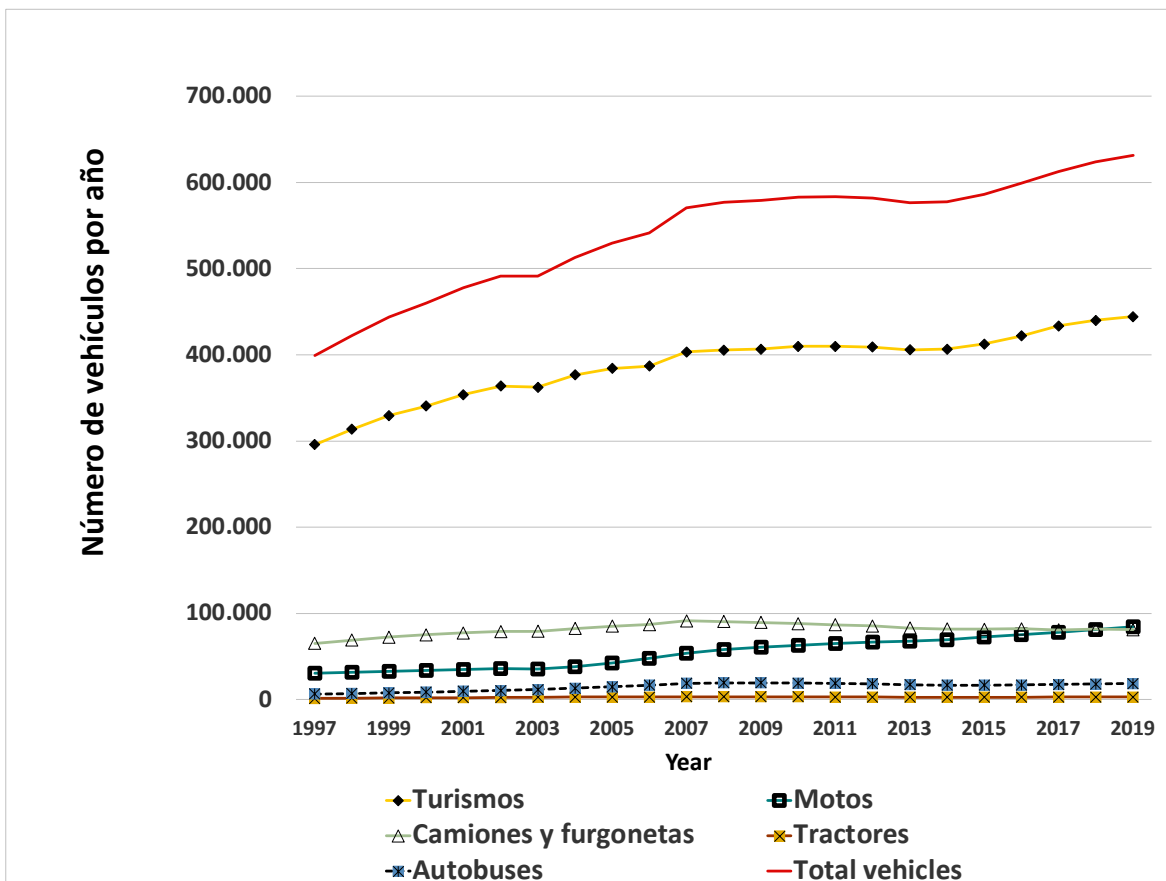


### 7.1.3.3 Carcinógenos ambientales del aire

Debido a la actividad industrial y al gran volumen de tráfico rodado que circula todos los días por los municipios de nuestra área de estudio y sus alrededores, esta región presenta niveles de NO<sub>x</sub> y partículas (PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub>) por encima de los recomendados por la OMS para preservar la salud de la población<sup>77</sup>.

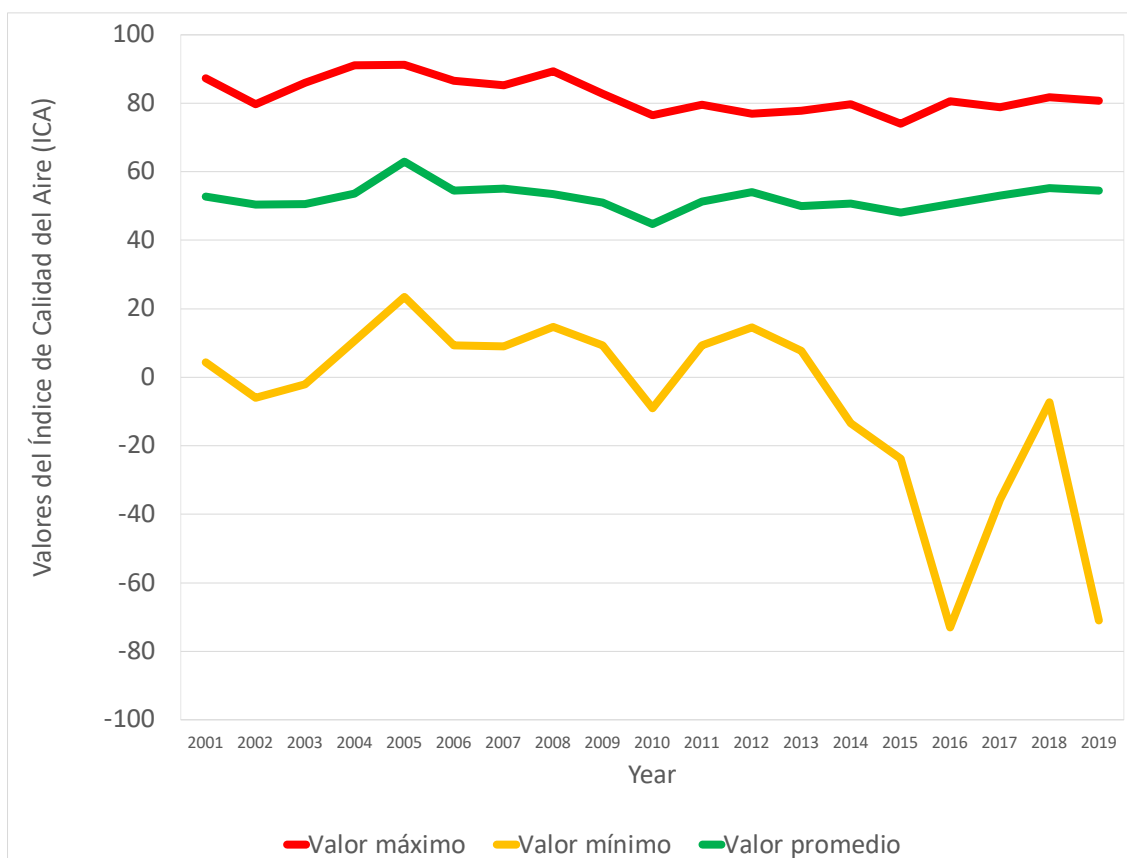
Todos los tipos de vehículos han aumentado en número entre 1997 y 2019<sup>77</sup>. Además, al analizar el aumento del número de vehículos entre 2010 y 2019 en el Vallès Occidental según el combustible, éste ha sido superior en los vehículos diésel (de 268.805 a 298.492) que en los de gasolina (de 308.115 a 318.503)<sup>77</sup>(figura 4).

Figura 4. Evolución de los diferentes tipos de vehículos entre 1997 y 2019 en el Vallès Occidental<sup>77</sup>.



Al analizar la media de los valores máximo, mínimo y medio del ICA de las estaciones del Vallès Occidental, de 2001 a 2019, observamos una importante empeoramiento de la contaminación atmosférica, especialmente en los valores mínimos detectados (de 4,3 en 2001 a -71 en 2019)<sup>77</sup>(figura 5). Al comparar los niveles medios urbanos anuales de los cuatro contaminantes que determinan el ICA del Vallès Occidental Oeste (estaciones de Terrassa y Rubí) con las medias urbanas europeas, observamos que, en la zona de estudio, los niveles de O<sub>3</sub> y NO<sub>2</sub> eran más elevados. Sin embargo, los niveles de PM<sub>2,5</sub> fueron similares y los de PM<sub>10</sub>, inferiores (figura 6)<sup>122</sup>.

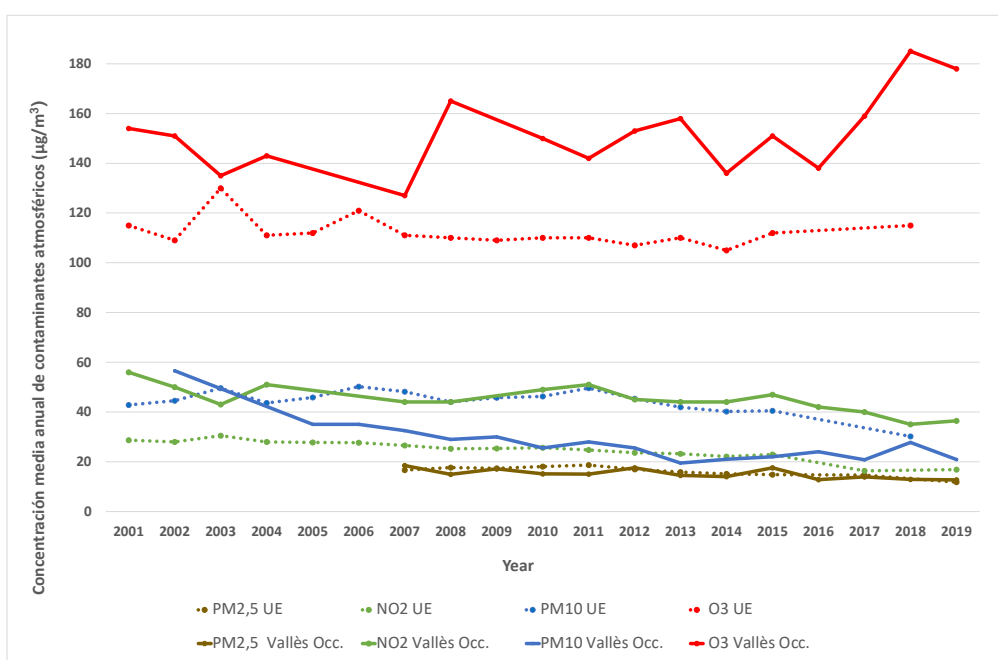
*Figura 5. Valores del índice máximo, medio y mínimo del Índice de calidad del Aire (ICA) del 2001 al 2019 en el Vallès Occidental.*



En el periodo 2010-2020 se superó el valor límite anual de NO<sub>2</sub> (40 µg/m<sup>3</sup> por UE y OMS) en varias estaciones del Vallès Occidental Oeste, especialmente en

la capital del área (Terrassa). En relación con las partículas en suspensión (PM<sub>10</sub>), el valor límite anual normativo (40 µg/m<sup>3</sup>) nunca se ha superado desde 2010, mientras que el límite establecido por la OMS (20 µg/m<sup>3</sup>) se ha sobrepasado en todas las estaciones de control del estudio área. En los últimos años, aunque no se ha superado el valor límite de PM<sub>2,5</sub> según la normativa vigente (25 µg/m<sup>3</sup> por la UE), el valor fijado por la OMS se ha superado todos los años (10 µg/m<sup>3</sup>) en todas las estaciones en el área de estudio<sup>77</sup>. Finalmente, la concentración media anual de O<sub>3</sub> en los últimos años ha estado entre 32 y 56 µg/m<sup>3</sup> en las estaciones del Vallès Occidental. En relación con los máximos de 8 horas, los valores límite marcados por la normativa europea (120 µg/m<sup>3</sup>) se han superado cada año en la mayoría de las estaciones, y para 2018 en todas ellas. Por otro lado, y en relación con la salud, el valor fijado por la OMS (100 µg/m<sup>3</sup>) se ha superado cada año en casi todas las estaciones<sup>77</sup>.

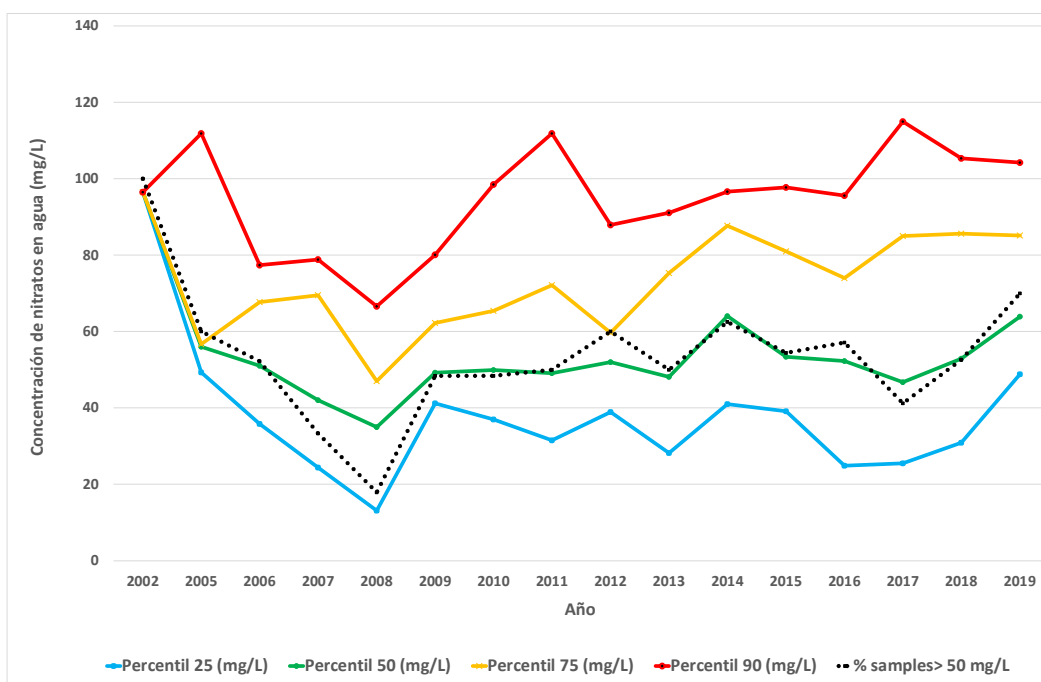
Figura 6. Concentración media anual de contaminantes del aire (O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>) en el Vallès Occidental Oeste y en la Unión Europea (UE) de 2001 a 2019 (PM<sub>2,5</sub> desde 2007)<sup>77,122</sup>.



#### 7.1.3.4 Carcinógenos ambientales en el agua

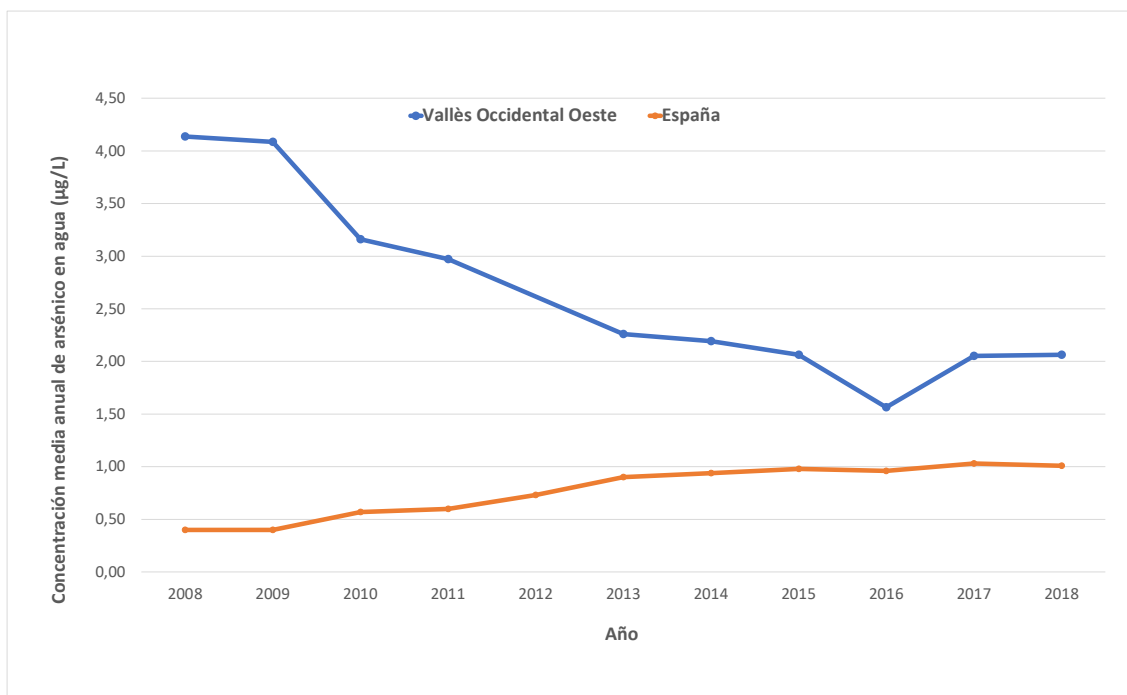
A partir del análisis de la concentración de nitratos de las aguas subterráneas del Vallès Occidental (figura 7)<sup>123,124</sup>, siendo el estándar de calidad de 50 mg/L, los valores del percentil 50 oscilan entre 35 y 64 mg/L y los valores máximos detectados en cada de la serie anual estuvieron siempre por encima de 100 mg/L. En general, entre el 48,4 y el 70% de las muestras analizadas estuvieron por encima del estándar de calidad (50 mg/L), excepto en 2007 (33,3%) y 2008 (17,9%). Los gráficos muestran la evolución de las concentraciones con una posible tendencia al alza; en cualquier caso, en términos generales, no se observa ninguna mejora en la calidad de las aguas subterráneas<sup>123,124</sup>. Por lo anterior, la UE ha declarado el Vallès Occidental como zona vulnerable (término que se utiliza para definir todas aquellas zonas que desembocan en aguas que están o pueden estar afectadas por niveles elevados de nitratos)<sup>124</sup>.

*Figura 7. Datos por año del análisis de nitratos (mg/l) en las muestras de agua de nuestra área sanitaria, de 2002 a 2019*<sup>123,124</sup>.



El arsénico inorgánico está naturalmente presente en altos niveles en el agua subterránea. Los cultivos de agua potable regados con agua contaminada y los alimentos preparados con agua contaminada son las fuentes de exposición. La presencia de arsénico en las aguas subterráneas constituye un problema mundial en la UE, donde muchos países se ven afectados por concentraciones elevadas de arsénico (Grecia, Hungría, Rumania, Croacia, Serbia, Turquía y España)<sup>125</sup>. Los datos de concentraciones de arsénico de cada una de las tres masas de agua del Vallès Occidental Oeste (Prelitoral Castellar de Vallès, Al.luvials del Vallès y Ventall Al.luvial de Terrassa) se obtienen a partir de la información recogida en varios puntos de seguimiento situados en cada una de las masa de agua<sup>126</sup>. En el periodo 2008-2018 (sin datos de 2012), la concentración media de arsénico en las aguas subterráneas del Vallès Occidental Oeste (muestras medias anuales=42,5) disminuyó, pero la concentración media fue de 2,66 µg/L, superior a la concentración media reportada por España en el mismo periodo (0,77 µg/L) (figura 8)<sup>126,127</sup>. El porcentaje de masa de agua en buen estado para los valores de arsénico fue del 96,43 % (92,18-100 %) para el Vallès Occidental Oeste frente al 99,19 % (99,06-99,30 %) para España<sup>126,127</sup>. De un total de 435 muestras del periodo 2008-2018 en el Vallès Occidental Oeste, hubo 23 muestras (5,3%) con niveles de arsénico en las aguas subterráneas superiores a 10 µg/L (media= 23,87 µg/L; rango 15,00-41,00 µg/L)<sup>126</sup>.

Figura 8. Concentración media anual de arsénico en agua ( $\mu\text{g/L}$ ) en las muestras de agua subterránea de España y Vallès Occidental Oeste de 2008 a 2018<sup>126,127</sup>.



Además, el arsénico inorgánico se encuentra también en las plantas que absorben el arsénico del suelo o el agua contaminada. En Catalunya, el análisis de las concentraciones de arsénico inorgánico en 70 alimentos entre los años 2000 y 2017, mostró una reducción muy significativa, aunque es difícil hacer comparaciones porque en estudios anteriores a 2012 se calculaba mediante una estimación, pero a partir de 2012 se analiza particularmente: la ingesta media de arsénico inorgánico en  $\mu\text{g/día}$  en los años 2000, 2005, 2008, 2012 y 2017 fue de 42,42, 16,90, 27,38, 3,48 y 2,58 respectivamente. El grupo de alimentos donde se ha detectado una mayor cantidad de arsénico inorgánico es pan, cereales y sus derivados sin superar los valores máximos legales. En los últimos años, los valores calculados para varios grupos de la población catalana se encuentran por debajo del nivel de seguridad toxicológica establecido ( $0,3\text{-}8 \mu\text{g/kg/día}$ ), sin



embargo los márgenes de exposición resultantes son pequeños y no se puede descartar completamente un cierto riesgo para la salud<sup>128</sup>.

Los THM son subproductos de desinfección generalizados en el agua potable, y la exposición a largo plazo se ha asociado consistentemente con un mayor riesgo de CV. En un estudio europeo sobre los niveles de THM en el agua potable de 26 países de la UE en el período 2015-2018 se describieron valores medios más altos de THM en Chipre (66,2 µg/L), Malta (49,4 µg/L), Irlanda (47,3 µg/L), España (28,8 µg/L) y Grecia (26,3 µg/L). Las concentraciones máximas reportadas excedieron el límite regulatorio de la UE para 9 de los 22 países con datos disponibles, incluyendo España con un valor máximo de 439,0 µg/L. Los casos anuales estimados de CV atribuibles a la exposición a THM oscilaron entre cero en Dinamarca y 1.482 en España<sup>66</sup>. El nivel medio anual de THM en las aguas del Vallès Occidental Oeste en los últimos tres años (2019-2021) fue de 33,39 µg/L, superior a los niveles de España, pero con un valor máximo de 75,0 µg/L<sup>129</sup>.

## **7.2 RESULTADOS DEL ARTÍCULO 2**

### **7.2.1 Selección de registros**

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 247 referencias. Se identificaron 7 duplicados que fueron excluidos. En 46 artículos no se identificaba ningún registro nacional o internacional por lo que fueron excluidos (figura 9). De los 194 artículos restantes:

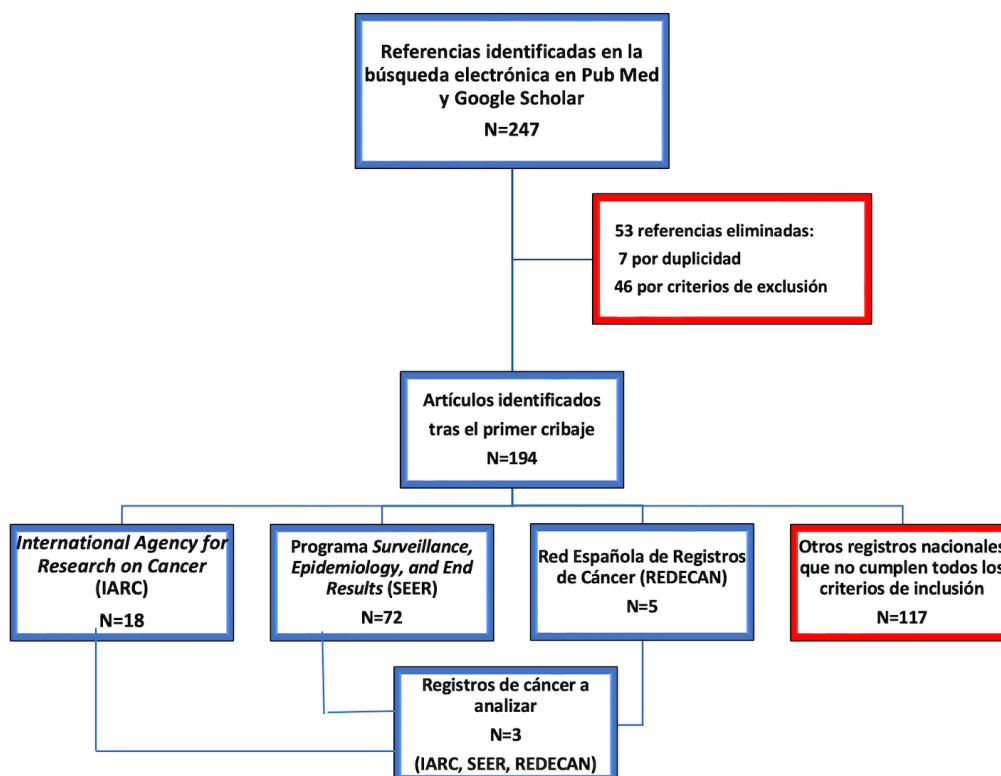
- 18 artículos correspondían a un registro internacional: *International Agency for Research on Cancer (IARC)* y sus dos publicaciones, *Cancer*

*Incidence in Five Continents* (CI5) y GLOBOCAN. Su página web oficial es <https://www.iarc.who.int/>

- 72 artículos obtenían datos de un registro nacional: Programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) del *National Cancer Institute* (NCI) que proporciona información sobre las estadísticas de cáncer en la población de los Estados Unidos (<https://seer.cancer.gov/>).
- 5 artículos correspondían a datos del registro nacional de nuestra área sanitaria: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) en base a los registros de cáncer de base poblacional de diferentes provincias de España. Su página web es <https://redecn.org>
- 117 artículos restantes correspondían a registros nacionales de China (21), Dinamarca (10), Francia (10), Irán (9), Canadá (6), Suecia (8), Japón (8), Italia (6), Reino Unido (4), Corea del Sur (4), Noruega (3), India (3), Australia (3), Alemania (3), Austria (2), Marruecos (2), Egipto (2) y, Chipre, Líbano, Irlanda, Serbia, Países Bajos, Estonia, Brasil, México, Nigeria, Argentina, Mozambique, Argelia, Jordania con 1 artículo por país.

Tras este análisis se procedió a obtener la información de las bases de datos seleccionadas según nuestros criterios: IARC, SEER y REDECAN.

Figura 9. Diagrama de flujo de selección de registros de cáncer de vejiga.



## 7.2.2 Datos de cada registro

### 7.2.2.1 International Agency for Research on Cancer (IARC)

#### 7.2.2.1.1 Áreas geográficas y fechas de registros de cáncer

La IARC dispone de dos publicaciones:

- El CI5 publica cada 5 años información detallada sobre la incidencia de cáncer en base a registros de todo el mundo. Hasta la fecha, comprende 11 volúmenes, iniciándose en 1960 con la publicación del volumen I (32 registros de 29 países), y finalizando con el volumen XI (343 registros de 65 países)<sup>8</sup>. En total, este registro mundial está hecho sobre 465 millones de habitantes, y aunque en algunos países los registros abarcan prácticamente a toda la población, en otros solo representan a un

pequeño porcentaje. El volumen XI se publica *online* en 2020, y registra los cánceres diagnosticados entre 2008 y 2012 aunque basta disponer de 3 años de registro para ser incluidos<sup>8,130</sup>.

- GLOBOCAN proporciona, desde el 2001, estimaciones de incidencia sobre los diferentes tipos de cáncer por edad y sexo, siendo CI5 la principal fuente de información. La publicación más reciente, GLOBOCAN 2020<sup>1</sup>, aporta estimaciones de incidencia para el año 2020 en 185 países o territorios para 36 tipos de cáncer que incluyen solo neoplasias malignas, excepto el CV que puede incluir carcinoma in situ, o tumores de comportamiento incierto o desconocido, en la incidencia (pero no la mortalidad), dependiendo de las definiciones de malignidad en cada registro de cáncer.

#### 7.2.2.1.2 Reglas de codificación del cáncer de vejiga urinaria

En los volúmenes VIII<sup>131</sup>, IX<sup>132</sup> y X<sup>133</sup> de CI5 se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10) (OMS, 1992)<sup>134</sup>. En cambio, en el volumen XI<sup>8</sup>, utilizaron la CIE-10 versión 2010<sup>135</sup> y la revisión de 2011 de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, tercera edición (CIE-O-3) (OMS, 2013)<sup>136</sup>. La CIE-10 contiene, bajo el término "neoplasia", una tabla de cinco columnas con los siguientes encabezados para cada topografía: maligno, secundario o metastásico, in situ, benigno, e incierto y comportamiento desconocido. Por el contrario, la CIE-O-3 utiliza solo un conjunto de cuatro dígitos para la topografía que sigue siendo el mismo que en la CIE-10 (por ejemplo, C67 vejiga) añadiendo otro dígito según la localización exacta (por

ejemplo, C67.2 es un tumor localizado en la pared lateral de la vejiga). Además, se añaden los datos morfológicos en forma de 4 dígitos que describen el tipo celular o histología del tumor, un quinto dígito después de la barra (/) que describe el comportamiento (benigno /0; incierto /1; maligno, pero no invasivo o in situ/2; maligno invasivo /3; metastásico /6); y un sexto dígito sobre el grado, diferenciación o fenotipo (desde grado I si bien diferenciado hasta grado IV si muy indiferenciado o anaplásico) (tabla 4).

*Tabla 4. Codificación del cáncer de vejiga según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, tercera edición (CIE-O-3)<sup>136</sup>.*

|  |
|--|
| <p><b>Topografía</b><br/> C67 VEJIGA<br/> C67.0 Trígono<br/> C67.1 Cúpula<br/> C67.2 Pared lateral de vejiga<br/> C67.3 Pared anterior de vejiga<br/> C67.4 Pared posterior de vejiga<br/> C67.5 Cuello de vejiga<br/> C67.6 Orificio ureteral<br/> C67.7 Uraco<br/> C67.8 Lesiones superpuestas de vejiga (ver *)<br/> C67.9 Vejiga, NOS</p> <p>* Una neoplasia única que se superpone a dos o más sitios contiguos dentro de una categoría de tres caracteres y cuyo punto de origen no se puede determinar debe codificarse en la subcategoría .8, "lesión superpuesta", a menos que la combinación se indexe específicamente en otro lugar. La "superposición" implica que los sitios involucrados son contiguos (uno al lado del otro).<br/> Si bien las subcategorías numéricamente consecutivas son frecuentemente anatómicamente contiguas, esto no es siempre así (por ejemplo, vejiga, C67).</p> <p>C68.0 Uretra<br/> C68.1 Glándula parauretral<br/> C68.8 Lesión superpuesta de órganos urinarios<br/> C68.9 Sistema urinario NEOM</p> |
| <p><b>Morfología</b><br/> 4 dígitos – tipo celular (histología)<br/> 1 dígito – Comportamiento<br/> 1 dígito – Grado, diferenciación o fenotipo</p>  |
| <p><b>Casos particulares:</b><br/> 8120/1 Papiloma urotelial, SAI (papiloma de células transicionales, SAI; papiloma de vejiga (C67._))<br/> 8130/1 Neoplasia papilar de células transicionales de bajo potencial maligno (C67._)( Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial maligno (C67._))<br/> 8120/2 Carcinoma de células transicionales in situ (Carcinoma urotelial in situ)<br/> 8130/2 Carcinoma papilar de células transicionales no invasivo (C67._)( Carcinoma papilar urotelial no invasivo (C67._))<br/> 8120/3 Carcinoma de células transicionales, SAI (carcinoma urotelial, SAI; carcinoma transicional)<br/> 8130/3 Carcinoma papilar de células transicionales (C67._)( Carcinoma papilar urotelial (C67._))<br/> 8131/3 Carcinoma de células transicionales micropapilar (C67._)</p>   |

En cuanto a la presencia de tumores múltiples, según las reglas de la IARC solo cuenta la primera neoplasia maligna en un órgano o grupo de órganos. De las reglas de registro de neoplasias múltiples de la IARC<sup>110,137</sup> destacamos:

- El reconocimiento de la existencia de dos o más cánceres primarios no depende del tiempo.
- Un cáncer primario es aquel que se origina en un sitio o tejido primario y no es una extensión, una recurrencia o una metástasis.
- Los tumores multifocales, es decir, masas aparentemente no en continuidad con otros cánceres primarios que se originan en el mismo sitio o tejido primario, por ejemplo, la vejiga, se cuentan como un solo cáncer.

#### 7.2.2.1.3 Incidencia de cáncer de vejiga

Los últimos datos de incidencia real de todos los registros mundiales que forman parte de IARC datan del periodo 2008-2012 y aparecen publicados en CI5 volumen XI<sup>8</sup>.

#### 7.2.2.2 Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)

##### 7.2.2.2.1 Áreas geográficas y fechas de registros de cáncer

El SEER aporta incidencia de cáncer en los Estados Unidos desde 1973<sup>138</sup>. Su última publicación es de julio del 2021 e incluye datos de incidencia y sus tendencias a corto plazo de cinco años (2013-2017), (2014-2018 para la mortalidad), así como tendencias a largo plazo (desde 2001)<sup>139</sup>. Para los análisis de porcentajes de incidencia se incluyen los datos de 49 estados y 1 territorio (Puerto Rico) que cumplieron los criterios establecidos durante 2013 a 2017,

mientras que, para los análisis de estimaciones, se incluyen 46 estados que cumplieron con los criterios establecidos para cada año desde 2001 hasta 2017, lo que representa el 99% y el 92% de la población de los Estados Unidos y Puerto Rico, respectivamente<sup>139</sup>.

En el programa SEER, el cálculo oportuno y preciso de las tasas de incidencia de cáncer se ve obstaculizado levemente por el retraso en la notificación, permitiendo una demora estándar de 22 meses entre el final del año del diagnóstico y el momento en que los cánceres se notifican por primera vez al NCI en noviembre, casi dos años después. Los datos se dan a conocer al público en la primavera del año siguiente<sup>138</sup>.

#### 7.2.2.2.2 Reglas de codificación del cáncer de vejiga urinaria

La localización anatómica y la histología se codifica con la CIE-O-3 (tabla 4)<sup>136</sup>. Solo se incluyen los casos definidos como malignos, con excepción del CV en el que, al informar incidencia, se combinan los carcinomas *in situ* y los malignos<sup>140</sup>. Se consideran tumores múltiples y se registran por separado<sup>141</sup>:

- Si un tumor invasivo ocurre después de más 60 días después de un tumor *in situ*.
- Si el paciente tiene carcinoma urotelial micropapilar y un carcinoma urotelial de vejiga.
- Si aparece un tumor después de estar clínicamente libre de enfermedad durante más de tres años después del diagnóstico original o la última recurrencia. Sin embargo, esta regla no se aplica cuando ambos/todos los tumores son carcinoma urotelial de vejiga.

### 7.2.2.2.3 Incidencia de cáncer de vejiga urinaria

El SEER aporta datos de incidencia de CV a las publicaciones de CI5 de IARC siguiendo los criterios de IARC. En el volumen X de CI5 (2003-2007)<sup>133</sup> no se recogen las neoplasias de comportamiento incierto o desconocido junto a cáncer invasivo, pero sí en el volumen XI (2008-2012)<sup>8</sup>. En ambos, las incidencias varían en función de los años, de que se incluyan datos de 9 o 18 registros, y de que se considere tasa bruta o mundial (15,0-30,8 /100.000 habitantes en varones) (tabla 5). A su vez, en las propias publicaciones de SEER, que siempre incluyen las neoplasias de comportamiento incierto, in situ o desconocido, se recogen las tasas de incidencia por 100.000 habitantes ajustada por edad a la población estándar US 2000 US, de 9, 17 o 21 registros, lo que también modifica los números absolutos de incidencias (34,2-37,18/100.000 habitantes en varones) (tabla 5)<sup>142</sup>.



Tabla 5. Comparación de las incidencias de cáncer de vejiga en España y Estados Unidos según IARC (publicado en *Cancer in Five Continents vol.X<sup>133</sup> y XI<sup>8</sup>*) y según datos de la web o publicaciones de REDECAN<sup>118,119,143-148</sup> y SEER<sup>138,139,142</sup>.

| Registro                         | Lugar de publicación | Código incluido CIE 10   | Periodo de años          | Varones    |              | Mujeres    |              |
|----------------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|------------|--------------|------------|--------------|
|                                  |                      |                          |                          | Tasa Bruta | Tasa Mundial | Tasa Bruta | Tasa Mundial |
| Albacete                         | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 54,5       | 28,9         | 9,1        | 3,8          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2010                | 51,9       | 27,7         | 8,9        | 4,3          |
|                                  | REDECAN              | C67, D09                 | 2003-2007                |            | 28,0         |            | 3,0          |
| Asturias                         | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 66,1       | 28,8         | 13,5       | 4,9          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2010                | 75,1       | 33,6         | 14,4       | 4,9          |
|                                  | REDECAN              | C67, D09                 | 2003-2007                |            | 28,00        |            | 4,00         |
| Canarias                         | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2006                | 40,1       | 27,1         | 7,3        | 4,0          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2011                | 45,1       | 27,4         | 9,5        | 4,6          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                | 28,59      | 9,09         | 4,66       | 2,3          |
| Castellón (Comunidad Valenciana) | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2008-2012                | 60,7       | 34           | 10,6       | 4,9          |
|                                  | CI5 vol. XI          |                          |                          |            |              |            |              |
|                                  | REDECAN              | C67, D09                 | 2013                     | 73,07      | 36,7         |            |              |
| Ciudad Real                      | CI5 vol. X           | C67                      | 2004-2007                | 64,2       | 32,1         | 9,3        | 3,5          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2011                | 60,1       | 31,3         | 12,1       | 5,5          |
|                                  | REDECAN              | C67, D09                 | 2003-2007                |            | 32,10        |            | 3,00         |
| Cuenca                           | CI5 vol. X           | C67                      | 2003-2007                | 56,3       | 24,4         | 7,6        | 2,6          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2011                | 56,2       | 25,2         | 10,3       | 2,9          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                |            | 24,00        |            | 2,00         |
| Euskadi                          | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 66,4       | 34,1         | 12,3       | 4,9          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2012                | 74,2       | 35,1         | 17,0       | 6,8          |
|                                  | REDECAN              | C65-C68                  | 2003-2007                | 65,3       | 34,00        | 16,0       | 8,8          |
| Girona                           | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 66,7       | 37,5         | 12,2       | 5,0          |
|                                  | CI5 vol. XI          |                          | 2008-2012                | 65,7       | 36,6         | 11,8       | 5,1          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2007-2009                |            | 35,00        |            | 3,00         |
| Granada                          | CI5 vol. X           | C67                      | 2003-2007                | 54,3       | 32,2         | 8,1        | 4,0          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2012                | 58,0       | 32,8         | 10,0       | 4,5          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                |            | 32,00        |            | 4,00         |
| La Rioja                         | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 64,0       | 31,6         | 12,1       | 4,9          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2012                | 70,5       | 34,5         | 15,2       | 5,8          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                |            | 31,00        |            | 4,00         |
| Mallorca                         | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 70,0       | 44,5         | 11,2       | 5,3          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2011                | 65,5       | 40,4         | 10,7       | 5,4          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2006-2008                |            | 28,6         |            | 3,00         |
| Murcia                           | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 56,3       | 37,9         | 9,3        | 4,8          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2010                | 62,9       | 41,1         | 10,4       | 5,2          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                | 56,3       | 37,00        | 9,3        | 4,00         |
| Navarra                          | CI5 vol. X           | C67 #                    | 2003-2007                | 72,4       | 39,8         | 14,4       | 6,8          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2010                | 77,8       | 43,4         | 18,1       | 8,5          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2003-2007                |            | 39,00        |            | 6,00         |
| Tarragona                        | CI5 vol. X           | C67                      | 2003-2007                | 66,5       | 36,9         | 11,1       | 5,0          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2012                | 75,4       | 40,7         | 12,5       | 4,9          |
|                                  | REDECAN              |                          | 2008-2009                |            | 39,0         |            | 4,0          |
| SEER                             | CI5 vol. X           | C67                      | 2003-2007 (9 registros)  | 30,8       | 21,0         | 10,0       | 5,4          |
|                                  |                      |                          | 2003-2007 (18 registros) | 29,5       | 20,8         | 9,5        | 5,3          |
|                                  |                      |                          | 2008-2012 (9 registros)  | 15,8       | 19,6         | 5,0        | 5,1          |
|                                  | CI5 vol. XI          | C67 #                    | 2008-2012 (18 registros) | 15,0       | 19,0         | 4,7        | 4,9          |
|                                  |                      |                          | 2003-2007 (9 registros)  |            | 37,18        |            | 9,26         |
|                                  |                      |                          | 2003-2007 (17 registros) |            | 37,22        |            | 9,21         |
|                                  |                      |                          | 2008-2012 (21 registros) |            | 37,80        |            | 9,34         |
| SEER*                            | C67 #                | 2014-2018 (21 registros) |                          | 34,2       |              | 8,5        |              |

### 7.2.2.3 Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)

#### 7.2.2.3.1 Áreas geográficas y fechas de registros de cáncer

En España, en el 2010 se constituye REDECAN en base a los registros de cáncer de base poblacional de Albacete, Asturias, Canarias, Castellón, Cuenca, Ciudad Real, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Euskadi y Tarragona lo que representa un 27,4% de la población total española del 2020<sup>143</sup>.

REDECAN también aporta sus datos de incidencia de CV a IARC, siendo del 2012 sus últimos datos publicados<sup>8</sup>. En base a otras publicaciones de REDECAN o de cada uno de los registros integrantes, y a través de la página de *European Cancer Information System (ECIS)* (publicación del *European Network of Cancer Registries (ENCR)*)<sup>119</sup>, la incidencia real de CV data del 2010 en los registros de Albacete, Murcia y Navarra, hasta 2012-2014 en el caso de Tarragona<sup>144</sup> y 2001-2015 para Euskadi<sup>145</sup>. Sí disponemos de estimaciones de la incidencia de CV de años posteriores<sup>118,143</sup>.

#### 7.2.2.3.2 Reglas de codificación de tumores de vejiga urinaria

Para la codificación de los tumores también se utiliza la CIE-O-3<sup>136</sup> (CIE-O-3.1. desde 2013). Inicialmente, para la codificación de los tumores de vejiga urinaria se seguían las recomendaciones de la ENCR de 1995 que indicaba que se debían registrar todos los tumores de vejiga independientemente del tipo histológico y el nivel de infiltración (tabla 6). Se codificaban /1, /2, /3, según la descripción anatomopatológica y el nivel de infiltración. Un caso particular era el carcinoma in situ que se codificaba como 8010/2.

Tabla 6. Recomendaciones para la codificación de los tumores de la vejiga urinaria de la European Network of Cancer Registries (ENCR) (1995).

|   |
|---|
| Se deben registrar todos los tumores de la vejiga urinaria, independientemente de cuál sea el tipo histológico y el nivel de infiltración.  |
| <p><b>Principios:</b><br/>Para la codificación del comportamiento del tumor (/1, /2, /3) se tiene en cuenta la descripción anatomopatológica y el nivel de infiltración. Por tanto, es esencial tener acceso a los informes de anatomía patológica.</p>   |
| <p><b>Reglas:</b><br/><b>Código de comportamiento del tumor: /1</b><br/>Histología normal o con escasas anomalías: tumores papilares transicionales (uroteliales) de bajo grado, no infiltrantes. Según las diferentes clasificaciones anatomopatológicas estos tumores se denominan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Papiloma benigno o simple</li> <li>- Tumor papilar transicional o urotelial</li> <li>- Carcinoma estadio I (Clasificación de Broders)</li> <li>- Carcinoma papilar bien diferenciado (Clasificación de Jewett)</li> <li>- Carcinoma grado I (Clasificación de la OMS)</li> <li>- Clase I y II (Clasificación de Chomé)</li> </ul> <p>Nivel de infiltración: No hay infiltración</p> <p><b>Código de comportamiento del tumor: /2</b><br/>Presencia de mitosis y mayor número de atipias celulares que en las categorías precedentes. Se incluyen tanto los tumores papilares transicionales de alto grado como los tumores planos.</p> <p>Nivel de infiltración: No hay infiltración.</p> <p><b>Código de comportamiento del tumor: /3</b><br/>Hay evidencia de infiltración, independientemente de cual sea la descripción anatomopatológica.</p> |
| <p><b>Casos particulares</b><br/>- Carcinoma <i>in situ</i>: /2<br/>Es una entidad especial caracterizada por ser un carcinoma <i>in situ</i> con evidente anaplasia del epitelio superficial, sin formación de estructuras papilares y sin infiltración. Se codificará 8010/2<br/>- El examen anatomopatológico muestra la existencia de un carcinoma, pero no es posible precisar el nivel de infiltración en la pieza examinada. Se codificará /1: Tumor de benignidad o malignidad incierta.<br/>-No existe examen anatomopatológico, pero clínicamente se trata de un tumor:</p> <p>8000/0 Tumor clínicamente benigno<br/>No hay confirmación microscópica</p> <p>8000/1 Tumor de comportamiento clínico incierto<br/>No hay confirmación microscópica</p> <p>8000/3 Tumor clínicamente maligno<br/>No hay confirmación microscópica</p>   |

La codificación de tumores uroteliales en los diferentes registros españoles de REDECAN es bastante homogénea, codificando los infiltrantes como /3. Los casos problemáticos aparecen cuando no se especifica la infiltración, no se especifica el grado o no se especifica ni grado ni infiltración<sup>145</sup>. Así, por ejemplo, en el caso de que un tumor urotelial sea grado I o grado II o se desconozca el grado, y además falte información sobre la infiltración, en el registro de Navarra se señala con un asterisco (\*), Canarias lo codifica como /1 y Murcia como /3. En cambio, un tumor urotelial grado III del que no se disponga información de la

infiltración, los registros de Navarra y Murcia lo codifican como /3 pero Canarias como /1. En función de todas estas clasificaciones, en 2012 REDECAN propone un consenso en cuanto a la codificación de los tumores uroteliales no infiltrantes según el cual los casos problemáticos en los que no disponemos de la información de infiltración y/o grado, se codifica /1 y el grado, si es conocido (tabla 7)<sup>146</sup>.

*Tabla 7. Consenso sobre la codificación de los tumores uroteliales propuesto por REDECAN en 2012<sup>146</sup>.*

|   | ENCR             | CIE-O-3            | OMS    | Grado | CONSENSO                                   |
|---|------------------|--------------------|--------|-------|--|
| <b>Papiloma urotelial</b><br><b>Papiloma de células transicionales, SAI (C67._)</b>                 | 8120/1<br>8130/1 | 8120/1             | 8120/0 | (-)   | 8120/0 -                                   |
| <b>Neoplasia papilar de células transicionales de bajo potencial maligno</b>                        | (-)              | 8130/1             | 8130/1 | (-)   | 8130/1 -                                   |
| <b>Carcinoma transicional papilar de bajo grado, no invasivo (Grado I; OMS 1973) (pTa/0a)</b>       | 8120/1<br>8130/1 | 8130/2<br>No grado | 8130/2 | 1     | 8130/2 1                                   |
| <b>Carcinoma transicional papilar de alto grado*, no invasivo (Grado II/III; OMS 1973) (pTa/0a)</b> | 8120/2<br>8130/2 | 8130/2<br>No grado | 8130/2 | 3     | 8130/2 3                                   |
| <b>Carcinoma <i>in situ</i></b><br><b>Carcinoma urotelial <i>in situ</i> (pTis/0is)</b>             | 8010/2           | 8010/2             | 8010/2 | (-)   | 8010/2 -                                   |
| <b>Tumor no invasivo con grado de malignidad no determinado</b>                                     | ---/1            | (-)                | (-)    | (-)   | 8010/1 -                                   |
| <b>Tumor (urotelial) con nivel de infiltración no determinado</b>                                   |                  |                    |        |       | 8010/1 1 bajo grado<br>8010/1 3 bajo grado |
| <b>Tumor con grado de malignidad y nivel de infiltración no determinados</b>                        |                  |                    |        |       | 8010/1 -                                   |

### 7.2.2.3.3 Incidencia de cáncer de vejiga urinaria

Las estimaciones de incidencia de cáncer en España para el 2018 publicado por REDECAN en el 2019<sup>118</sup>, se basan en registros propios de 10 tipos de cáncer y las compara con las incidencias de otros países obtenidas de ECIS. Sin embargo, para el CV debido a las diferencias en la definición y en los criterios de inclusión y con el fin de hacer los datos comparables, también se ha utilizado la estimación de ECIS para España. Así la tasa estimada de incidencia de CV por el ECIS para el 2018 es 70,2 para los varones y 12,5 para las mujeres. En cambio, el valor de la estimación de REDECAN es 91,6 para los varones y 15,8 para las mujeres.

Revisando los datos de incidencia de CV aportados por CI5 en los volúmenes X<sup>133</sup> y XI<sup>8</sup> para los diferentes registros que forman parte del REDECAN y los datos aportados por REDECAN en diferentes publicaciones<sup>118,119,143-148</sup> vemos que pueden existir diferencias en las incidencias aportadas en función de los tumores incluidos. En los registros de incidencia de CV de Ciudad Real, Cuenca, Granada y Tarragona presentados en el volumen X del CI5<sup>133</sup> no incluyen las neoplasias de comportamiento incierto o desconocido, pero sí en los registros del volumen XI<sup>8</sup>. En Canarias las incidencias de CV aportadas en el volumen X<sup>133</sup> y XI<sup>8</sup> del CI5 donde se incluyen las neoplasias de comportamiento incierto o desconocido junto a los tumores invasivos son superiores a las que aparecen en sus respectivos registros regionales y en las estimaciones del 2018<sup>147,148</sup> (tabla 5).

### **7.3 RESULTADOS DEL ARTÍCULO 3**

Un total de 306 participantes fueron incluidos en el estudio, 153 casos y 153 controles apareados por edad y sexo. En cada grupo, el 89,5% (n=137) eran varones. La edad media fue de 71,98 años (rango 30-91; DE =10,64) para los casos y de 71,91 años (rango 30-91; DE=10,62) para los controles. La distribución por edades era idéntica en ambos grupos siendo el 76,5 % (n=117) mayores de 65 años.

Los resultados del análisis de los posibles factores de riesgo implicados en el CV en el Vallès Occidental Oeste aparecen en la tabla 6 y tabla 7.

#### **7.3.1 Antecedentes familiares**

No existían diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto a la presencia de antecedentes familiares de CV (OR=2,20; IC 95% 0,76-6,33; p=0,144) (tabla 7).

#### **7.3.2 Índice de masa corporal**

No encontramos diferencias en el índice de masa corporal (IMC) entre ambos grupos. En los casos, la media del IMC es de 28,62 ±4,24 y en los controles es de 28,04±3,93 (p=0,21). Tampoco había diferencias en el porcentaje de pacientes con obesidad (IMC>30) (casos 30,7%; controles 27,5%; p=0,615) (tabla 7).

### **7.3.3 Tabaquismo**

El tabaco rubio es un factor de riesgo para desarrollar CV (OR 2,08; IC 95% 1,30-3,32;  $p=0,002$ ). Al comparar los sujetos que fumaban tabaco rubio, observamos una diferencia significativa ( $p=0,001$ ) entre casos y controles, de forma que fuman más de la mitad de los casos (52,94%) (N=81), mientras que en el grupo control solo fuman alrededor de un tercio (34,64%) (N=53). Las diferencias siguen siendo significativas si comparamos, entre los fumadores de ambos grupos, el número de cigarrillos diarios ( $p=0,002$ ) y los años que llevan fumando ( $p=0,017$ ). El tabaco negro también es un factor de riesgo para desarrollar CV (OR 2,67; IC 95% 1,55-4,58;  $p<0,0001$ ) (tabla 6) (tabla 7). Existen diferencias significativas si comparamos casos y controles ( $p<0,0001$ ) de forma que en el grupo de casos fuman un 44,44% (N=68) mientras que en el grupo control fuman un 24,84% (N=38). Sin embargo, no existen diferencias significativas entre el número de cigarrillos diarios y los años de consumo de tabaco negro si comparamos los fumadores de ambos grupos.

### **7.3.4 Dieta**

No observamos diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en el número de sujetos que consumían o no café cafeinado o descafeinado, alcohol, agua de la red pública o embotellada y grasas animales. Únicamente observamos que los individuos del grupo control llevan más años consumiendo café descafeinado ( $p=0,007$ ). Entre los sujetos que consumen alcohol, los pacientes con CV tenían una ingesta de alcohol diaria superior a los del grupo control ( $p=0,044$ ) sin que existieran diferencias en los años

consumidos. No hemos encontrado que ninguna de estas variables relacionadas con la dieta suponga un factor de riesgo para desarrollar CV (tabla 6) (tabla 7).

*Tabla 6. Posibles factores de riesgo implicados en el cáncer de vejiga en el Vallès Occidental Oeste.*

| Variable                 |                               | CASO          | CONTROL       | p*                |
|--------------------------|-------------------------------|---------------|---------------|-------------------|
| <b>Tabaco rubio</b>      | N (%)                         | 81 (52,94)    | 53 (34,64)    | <b>0,001</b>      |
|                          | nº cigarrillos/día, media(DE) | 21,64 (12,10) | 15,64 (8,77)  | <b>0,002</b>      |
|                          | Años, media(DE)               | 35,95 (13,69) | 29,74 (15,73) | <b>0,017</b>      |
| <b>Tabaco negro</b>      | N (%)                         | 68 (44,44)    | 38 (24,84)    | <b>&lt;0,0001</b> |
|                          | nº cigarrillos/día, media(DE) | 21,99 (14,81) | 18,37 (11,71) | 0,198             |
|                          | Años, media(DE)               | 36,13 (16,24) | 32,13 (14,67) | 0,211             |
| <b>Café cafeinado</b>    | N (%)                         | 122 (79,74)   | 111 (72,55)   | 0,141             |
|                          | nº café/día, media(DE)        | 2,04 (1,58)   | 2,05 (1,33)   | 0,946             |
|                          | Años, media(DE)               | 47,84 (20,78) | 45,92 (11,82) | 0,392             |
| <b>Café descafeinado</b> | N (%)                         | 24 (15,69)    | 24 (15,69)    | 1,000             |
|                          | nº café/día, media(DE)        | 2,33 (1,71)   | 1,54 (0,93)   | 0,052             |
|                          | Años, media(DE)               | 32,67 (18,67) | 45,79 (12,86) | <b>0,007</b>      |
| <b>Alcohol</b>           | N (%)                         | 101 (66,01)   | 98 (64,05)    | 0,720             |
|                          | gr OH/día, media(DE)          | 38,22 (26,24) | 31,33 (21,44) | <b>0,044</b>      |
|                          | Años, media(DE)               | 47,90 (10,87) | 47,61 (9,56)  | 0,843             |
| <b>Agua del grifo</b>    | N (%)                         | 53 (34,64)    | 47 (30,72)    | 0,465             |
|                          | Litros/día, media(DE)         | 1,82 (2,07)   | 1,28 (0,51)   | 0,086             |
| <b>Agua embotellada</b>  | N (%)                         | 101 (66,01)   | 107 (69,93)   | 0,463             |
|                          | Litros/día, media(DE)         | 2,02 (3,09)   | 1,27 (0,53)   | <b>0,013</b>      |
| <b>Grasas animales</b>   | N (%)                         | 141 (92,16)   | 146 (95,42)   | 0,237             |
|                          | Cantidad, media(DE)           | 2,96 (1,64)   | 3,09 (1,70)   | 0,52              |
| <b>Analgésicos</b>       | N (%)                         | 58 (37,91)    | 28 (18,30)    | <b>&lt;0,0001</b> |
|                          | comprimidos/semana, media(DE) | 6,83 (2,33)   | 6,36 (1,64)   | 0,34              |

N= número de individuos; gr OH = gramos de alcohol; \*T-Student para variables paramétricas y U de Mann-Whitney para variables no paramétricas, nivel de significancia < 0,05. En **negrita** p significativa

### 7.3.5 Toma de analgésicos

Existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en el consumo de analgésicos entre los casos (N=58) (37,91%) y los controles (N=28) (18,30%) siendo similar el número de comprimidos semanales consumidos por los sujetos



en ambos grupos (tabla 6). El consumo de analgésicos supone un factor de riesgo para desarrollar CV (OR 2,67; IC 95% 1,55-4,58;  $p < 0,0001$ ) (tabla 7).

Tabla 7. Regresión logística de los factores de riesgo.

| Variable                               | Regresión logística     |                   |
|--|-------------------------|-------------------|
|  | OR ajustada (IC 95%)    | p                 |
| Edad                                   | 1,16(0,83-1,63)         | 0,393             |
| Edad agrupada ( $\leq 65 / > 65$ años) | 1,00(0,63-15,99)        | 1,000             |
| IMC                                    | 1,03 (0,98-1,09)        | 0,217             |
| Obesidad                               | 1,17(0,71-1,92)         | 0,529             |
| Antecedentes familiares                | 2,20 (0,76-6,33)        | 0,144             |
| Tabaco rubio                           | <b>2,08 (1,30-3,32)</b> | <b>0,002</b>      |
| Tabaco negro                           | <b>2,67 (1,55-4,58)</b> | <b>&lt;0,0001</b> |
| Café cafeinado                         | 1,61 (0,89-2,90)        | 0,112             |
| Café descafeinado                      | 1,00 (0,51-1,96)        | 1,000             |
| Alcohol                                | 1,11 (0,66-1,87)        | 0,691             |
| Agua del grifo                         | 1,18 (0,74-1,88)        | 0,480             |
| Agua embotellada                       | 0,85 (0,53-1,34)        | 0,480             |
| Grasas animales                        | 1,83(0,68-4,96)         | 0,232             |
| Analgésicos                            | <b>2,67(1,55-4,58)</b>  | <b>&lt;0,0001</b> |

OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confianza del 95% para OR; En **negrita** OR y p significativos (nivel de significancia  $< 0,05$ ).

Para analizar la posible interacción entre tabaco con consumo de café y analgésicos, realizamos una regresión logística estratificada por tabaquismo y calculamos la OR condicionada (para fumadores y para no fumadores), en los que la variable dependiente era ser caso o control, y la variable independiente cada uno de los tres factores considerados (consumo de café, consumo de café cafeinado y toma de analgésicos) (tabla 8): introduciendo un término de interacción en los modelos correspondientes, se observa que no es significativa la interacción entre tabaco y café (ni para la variable café en global, ni para la variable café cafeinado). En cambio, se observa una interacción significativa

entre tabaco y analgésicos, de manera que los analgésicos se relacionan significativamente con el CV en los no fumadores (OR 10,00; IC 95% 1,28-78,12;  $p=0,028$ ) pero no en los sujetos fumadores (OR= 1,080; IC 95% 0,83-3,90;  $p=0,136$ ).

*Tabla 8. Modelo de regresión logística condicionada para estudio de las posibles interacciones entre consumo de tabaco y café o analgésicos como factor de riesgo para cáncer de vejiga.*

| Variable                   | N (no/sí)<br>N=306          |                                 | No fumador                |              | Fumador          |       |
|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|--------------|------------------|-------|
|                            | CASOS<br>N=152<br>N (no/sí) | CONTROLES<br>N=152<br>N (no/sí) | OR (IC 95%)               | p            | OR (IC)          | P     |
| Consumo de café            | 17/136                      | 24/129                          | 1,00 (0,14-7,10)          | 1,000        | 0,43(0,11-1,66)  | 0,220 |
| Consumo de café cafeinado* | 31/122                      | 42/111                          | 1,50 (0,25-8,98)          | 0,657        | 0,82 (0,34-1,97) | 0,655 |
| Consumo de analgésicos*    | 95/58                       | 125/28                          | <b>10,00 (1,28-78,12)</b> | <b>0,028</b> | 1,80 (0,83-3,90) | 0,136 |

\*Interacción tabaco y analgésicos  $p=0,012$ ; interacción tabaco y café cafeinado = 0,827  
OR = odds ratio; IC 95% = intervalo de confianza del 95% para OR; En **negrita** OR y p significativos (nivel de significancia  $<0,05$ ).

### 7.3.6 Exposición laboral

Más del 75% de los casos y de los controles estaban jubilados en el momento de inclusión en el estudio. Registramos una gran variabilidad de ocupaciones en nuestros sujetos casos y controles lo que supone un bajo número en cada profesión, que nos hace imposible hacer comparaciones (tabla 9). Sin embargo, al haberlas categorizado según una OR previamente definida, efectuamos una regresión logística, considerando el factor consumo de tabaco y la ingesta de analgésicos, demostrando que el factor de exposición laboral constituye un riesgo independiente para el desarrollo de CV (OR: 8,63; IC 95% 1,04-71,94;  $p=0,046$ ) (tabla 10).

Tabla 9. Comparación entre casos y controles de las diferentes profesiones y los años trabajados.

| PROFESIONES     |                 | CASOS         | CONTROLES     | P                 |
|-----------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------|
| Jubilado        | N (%)           | 117 (76,47)   | 120 (78,43)   | 0,682             |
|                 | Media años (DE) | 11,85 (8,16)  | 11,54 (6,93)  | 0,750             |
| Ama de casa     | N               | 7             | 1             | <b>0,032</b>      |
|                 | Media años (DE) | 49,14 (13,09) | 60            | 0,467             |
| Textil          | N               | 30            | 21            | 0,167             |
|                 | Media años (DE) | 24,70 (16,79) | 27,95 (18,14) | 0,513             |
| Mecánico        | N               | 17            | 9             | 0,102             |
|                 | Media años (DE) | 26,65 (19,93) | 20,78 (14,90) | 0,447             |
| Camionero       | N               | 9             | 12            | 0,652             |
|                 | Media años (DE) | 20,67 (13,53) | 28,92 (14,38) | 0,198             |
| Pintor          | N               | 9             | 5             | 0,275             |
|                 | Media años (DE) | 26,89 (19,20) | 20,40 (13,76) | 0,520             |
| Caucho-plástico | N               | 3             | 1             | 0,623             |
|                 | Media años (DE) | 9,67 (8,39)   | 39,00         | 0,094             |
| Asbesto         | N               | 2             | 0             | 0,498             |
|                 | Media años (DE) | 9,00 (9,90)   | -             | -                 |
| Imprenta        | N               | 5             | 3             | 0,723             |
|                 | Media años (DE) | 36,00 (20,16) | 40,00 (12,77) | 0,772             |
| Agricultura     | N               | 17            | 8             | 0,093             |
|                 | Media años (DE) | 13,29 (10,60) | 8,75 (2,05)   | 0,247             |
| Lavandería      | N               | 1             |               | -                 |
|                 | Media años (DE) | 6,00          |               |                   |
| Construcción    | N               | 30            | 28            | 0,884             |
|                 | Media años (DE) | 31,17 (17,88) | 24,36 (17,87) | 0,153             |
| Soldador        | N               | 2             | 2             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) | 46,00 (5,66)  | 30,00 (21,21) | 0,411             |
| Peluquería      | N               | 1             | 3             | 0,315             |
|                 | Media años (DE) | 8,00          | 35,67 (23,12) | 0,409             |
| Tintes          | N               | 2             | 0             | 0,498             |
|                 | Media años (DE) | 3,50 (0,70)   | -             | -                 |
| Metalurgia      | N               | 17            | 24            | 0,314             |
|                 | Media años (DE) | 21,82 (12,04) | 26,67 (19,76) | 0,375             |
| Química         | N               | 7             | 6             | 0,777             |
|                 | Media años (DE) | 25,71 (13,99) | 34,67 (16,70) | 0,315             |
| Minería         | N               | 1             | 0             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) | 2,00          |               |                   |
| Bombero         | N               | 0             | 1             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) |               | 35,00         | -                 |
| Electricidad    | N               | 5             | 5             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) | 33,00 (17,19) | 31,80 (14,38) | 0,908             |
| Alimentación    | N               | 4             | 8             | 0,378             |
|                 | Media años (DE) | 12,75 (15,15) | 22,62 (15,24) | 0,314             |
| Ventas          | N               | 20            | 22            | 0,740             |
|                 | Media años (DE) | 29,35 (15,94) | 30,14 (16,27) | 0,875             |
| Camarero        | N               | 7             | 7             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) | 19,57 (15,10) | 16,00 (15,71) | 0,672             |
| Área de salud   | N               | 5             | 5             | 1,00              |
|                 | Media años (DE) | 35,60 (11,54) | 20 (11,25)    | 0,062             |
| Oficina         | N               | 18            | 21            | 0,732             |
|                 | Media años (DE) | 35,61 (14,62) | 38,24 (13,84) | 0,568             |
| Enseñanza       | N               | 1             | 10            | <b>0,010</b>      |
|                 | Media años (DE) | 4,00          | 36,40 (5,08)  | <b>&lt;0,0001</b> |
| Otros           | N               | 29            | 32            | 0,775             |
|                 | Media años (DE) | 29,03 (14,40) | 32,66 (15,67) | 0,353             |

N= número de casos; DE= desviación estándar. En **negrita** p significativa (nivel de significancia <0,05).

Tabla 10. Factores predictores independientes de cáncer de vejiga. Modelo de regresión logística condicionada (profesión, tabaquismo y analgésicos).

|                    | B     | p           | OR    | IC 95% para OR |          |
|--------------------|-------|-------------|-------|----------------|----------|
|                    |       |             |       | Inferior       | Superior |
| Riesgo ocupacional | 2,156 | <b>,046</b> | 8,634 | 1,036          | 71,941   |
| Tabaco rubio       | 1,272 | <b>,000</b> | 3,567 | 1,917          | 6,639    |
| Tabaco negro       | 1,448 | <b>,000</b> | 4,255 | 2,178          | 8,311    |
| Analgésicos        | ,912  | <b>,004</b> | 2,490 | 1,336          | 4,643    |

OR= odd ratio. En **negrita** p significativa (nivel de significancia <0,05).

## **8. DISCUSIÓN**

## 8. DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de vejiga urinaria (CV) en el Vallès Occidental es actualmente muy elevada en varones. Al considerar la tasa anual bruta, dicha cifra es similar a la de España para el mismo período, pero aumenta al ajustarse por la poblaciones estándar europea o mundial<sup>118,119,130</sup>. Al comparar con los datos de los países europeos, en 2018, la incidencia de CV en varones en el Vallès Occidental, ajustada a la población estándar europea, ocupa el segundo lugar después de Grecia<sup>118,119</sup> y el tercero después de Grecia y Líbano cuando se ajusta a la población mundial<sup>130</sup>. Alternativamente, la incidencia en mujeres es muy inferior, ubicándose como la más baja de todos los países europeos, ya sea considerando la tasa bruta o ajustada (población estándar europea), y una de las más bajas al considerar la incidencia ajustada a la población mundial<sup>118,119</sup>.

Sin embargo, la comparación de la incidencia de CV entre los diferentes registros poblacionales está limitada por la heterogeneidad de sus criterios. El factor sin duda más limitante para interpretar las tasas y estimaciones de incidencia de CV, es la codificación de los tumores no invasivos (teniendo en cuenta el nivel de invasión y el grado registrados), y por tanto su inclusión o no en los registros como “cáncer de vejiga”. Inicialmente<sup>149</sup>, las neoplasias superficiales de la vejiga habían sido excluidas de los registros de cáncer, pero con posterioridad y probablemente ligado a un mejor conocimiento del comportamiento del tumor papilar no invasivo y del carcinoma in situ, se realizan cambios en la clasificación del comportamiento tumoral y, por tanto, se modifican las prácticas de registro. Así en registros mundiales del IARC publicados en CI5<sup>8,130-133,149</sup>, se ha ido modificando la inclusión o no de los tumores superficiales, pero como no se hace distinción entre los carcinomas no músculo-invasivos y músculo-invasivos de la

vejiga, no se puede presentar de forma separada la epidemiología de cada tipo. Por lo tanto, las estimaciones de la incidencia de CV son muy difíciles de interpretar sin una exhaustiva información sobre cómo cada uno de los registros han tratado los tumores de vejiga superficiales o inciertos. Por último, las reglas de codificación de los tumores múltiples utilizadas por el SEER<sup>141</sup> en los registros de cáncer en Estados Unidos no son las mismas que las de IARC5<sup>110,137</sup> lo que también influye en la tasas de incidencia registradas.

En el Vallès Occidental, al comparar con la incidencia de CV del periodo 1992-1994 publicada previamente, tanto la incidencia anual bruta como la ajustada por edad han aumentado en ambos sexos, aunque el aumento en los varones es notablemente superior<sup>14,15</sup>. Este aumento de incidencia de CV en varones, 25 años después, podría estar relacionado con una alta prevalencia en esta zona de factores de riesgo bien conocidos, como el tabaquismo, la contaminación ambiental en áreas industrializadas y la exposición laboral a ciertos productos cancerígenos<sup>15,84</sup>.

El tabaquismo, es en nuestra zona un importante factor de riesgo para CV, tanto para tabaco negro como tabaco rubio. Curiosamente tanto el número de cigarrillos diarios consumidos como los años de tabaquismo, son significativamente superiores en los casos que en los controles para el tabaco rubio pero no para el tabaco negro. Aunque clásicamente se había atribuido al tabaco negro un riesgo muy superior al del tabaco rubio, el estudio más grande para evaluar los efectos del tabaco negro versus el uso de tabaco rubio sobre el CV en España demostraron que el riesgo fue solo un 40% más alto para los fumadores de tabaco negro en comparación con los fumadores de tabaco rubio, y esta elevación no fue estadísticamente significativa<sup>150</sup>. Además, el tabaquismo

sigue siendo un factor de riesgo importante en nuestro medio a pesar de haber disminuido significativamente<sup>77</sup>. En 1994, la prevalencia de fumadores en la población mayor de 15 años en Cataluña era del 42,3% en varones y del 20,7% en mujeres. En 2018, la prevalencia en varones disminuyó a 30,9, aunque seguía siendo alta en el grupo de edad de 35 a 44 años (40,3%). Sin embargo, en 2018, la prevalencia de tabaquismo se mantuvo en mujeres (20,5%), siendo la más alta entre 25-34 años (31,6%). El hecho de que entre 1994 y 2018 el tabaquismo haya disminuido en los varones y se haya mantenido sin cambios en las mujeres apunta a otros factores de riesgo involucrados en el CV. Los exfumadores tienen un menor riesgo de CV en comparación con los fumadores actuales, pero los hallazgos sobre la relación dosis-respuesta entre años después de dejar de fumar y el riesgo de CV son inconsistentes. Algunos autores consideran que los exfumadores, tanto varones como mujeres, siguen presentando un riesgo de hasta un 50% superior a los no fumadores tras 20 años sin tabaquismo<sup>25</sup>. Otros, sin embargo, consideran que en el intervalo de 1 a 4 años tras dejar de fumar se reduce un 40% el riesgo de CV<sup>24</sup>.

Después del tabaquismo, la exposición ocupacional a carcinógenos se considera el segundo factor de riesgo más importante para CV<sup>31,32</sup>. Se ha sugerido que aproximadamente el 20-25% de todos los CV están relacionados con dicha exposición, principalmente en áreas industriales que procesan pintura, colorantes, caucho, textiles, cueros, metales y productos derivados del petróleo, con un periodo de latencia de varias décadas<sup>24</sup>. Aunque en los últimos años, la extensión y el patrón de la exposición ocupacional han cambiado drásticamente debido a la mayor conciencia de medidas de seguridad laboral<sup>32</sup>, siguen



considerándose factores de riesgo algunas ocupaciones laborales, como las del sector químico, el caucho, la industria textil, la imprenta y otras industrias, probablemente ligadas a la exposición a agentes carcinogénicos. Es controvertida la relación del CV con el tinte del cabello o incluso con el profesional de peluquería que lo manipula<sup>32</sup>.

En nuestro medio podemos afirmar que la profesión es un factor de riesgo independiente del tabaco y del consumo de analgésicos para desarrollar CV. Ya que la industria textil había sido mayoritaria en el Vallès Occidental, al analizar el riesgo de CV asociado a la exposición en la industria textil como parte de un gran estudio de casos y controles llevado a cabo en cinco zonas de España (Asturias, Alicante, Barcelona, Tenerife y comarcas Vallès/Bages) no se demostró que trabajar en la industria textil se asociara a un mayor riesgo de CV<sup>37</sup>. Sin embargo, el tener dentro de la industria textil, ocupaciones (tejedores) y ubicaciones específicas (bobinado, urdido y encolado, y sala de tejido) así como el tener contacto con materiales específicos (sintéticos y algodón) si se asoció a un mayor riesgo de CV<sup>37</sup>. Debido a que una proporción relativamente alta de mujeres están empleadas en la industria textil en comparación con otros tipos de industrias, analizaron las posibles diferencias en el riesgo de CV entre géneros: se observó una tendencia de mayor riesgo de CV en las mujeres, aunque no alcanzó la significancia estadística<sup>37</sup>.

Por último, las guías de la EAU<sup>24</sup> describen que el riesgo de CV debido a la exposición ocupacional a aminas aromáticas cancerígenas es significativamente mayor después de diez años o más de exposición; el período medio de latencia suele superar los 30 años. Nuestro estudio muestra que, más de tres décadas después del retroceso de la industria textil, la incidencia de CV en varones no ha

disminuido y es mayor que antes, especialmente en pacientes mayores de 70 años. Por tanto, aunque el tabaquismo y la exposición laboral son los factores de riesgo más importantes para el CV, la disminución del consumo de tabaco en los varones y el declive del sector industrial (en especial, la industria textil), no se asocia con una disminución de la incidencia del CV. Esto puede deberse en parte al alto riesgo de CV incluso 30 años después de dejar de fumar o de exponerse a carcinógenos ocupacionales, ya que la mayoría de los CV se diagnostican a una edad avanzada. Quizá se necesitarían más años para que el abandono del hábito de fumar y la exposición ocupacional influya en la incidencia general de CV.

Otros factores que también pueden contribuir a la alta incidencia de CV en el Vallès Occidental, están probablemente relacionados con la contaminación de las aguas subterráneas con arsénico y THM, y menos probablemente con nitratos. En primer lugar, aunque la concentración anual de arsénico en las aguas subterráneas de esta zona fue inferior a 10 µg/L, de 2008 a 2018, el 5,3 % de las muestras analizadas mostró niveles superiores. Un metaanálisis sugiere que la exposición a 10 µg/L de arsénico en el agua potable puede duplicar el riesgo de CV o, como mínimo, aumentarlo en aproximadamente un 40 %<sup>63</sup>. En segundo lugar, el nivel medio anual de THM en las aguas del Vallès Occidental Oeste en los últimos tres años fue de 33,39 µg/L, con un valor máximo de 75,0 µg/L. Aunque el límite reglamentario máximo establecido es de 100 µg/L, los varones expuestos a un nivel medio anual de THM >25 µg/L tenían un 35 % más de riesgo de CV, y los expuestos a >50 µg/L tenían un 51 % más de riesgo en comparación con los niveles <5 µg/L<sup>151</sup>. Finalmente, la presencia de compuestos nitrogenados

(especialmente nitratos) es el problema más importante de contaminación difusa en las aguas subterráneas de Catalunya: el 50% de las masas de agua subterránea han sido declaradas en mal estado químico, de las cuales el 83% han sido diagnosticadas con exceso de nitratos. Así, el exceso de nitratos provoca un mal estado en el 41% de las masas de agua subterráneas de Catalunya<sup>124,126</sup>. La evidencia epidemiológica de una asociación entre el nitrato del agua potable y el CV es mixta, pero un estudio reciente sugiere que las concentraciones de nitrato en el agua potable por debajo del límite regulatorio actual están asociadas al CV, y estas asociaciones pueden ser más fuertes entre aquellos con mayor consumo de carne roja o carne roja procesada<sup>65</sup>.

En relación con los carcinógenos ambientales del aire, el ICA ha empeorado en relación a los valores mínimos cuando se compara con los promedios urbanos europeos, aparentemente a expensas del O<sub>3</sub> y el NO<sub>2</sub>. El parque automotor ha aumentado considerablemente, principalmente a expensas de los vehículos diésel y los contaminantes NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub> y O<sub>3</sub> pueden afectar la salud de la población expuesta de la región. La evidencia actualmente disponible sobre la asociación de CV y la contaminación del aire proviene principalmente de entornos laborales, por ejemplo, en conductores de vehículos motorizados, que están expuestos ocupacionalmente a una cantidad considerable de contaminación del aire relacionada con el tráfico. Sin embargo, incluso si la intensidad de la exposición a la contaminación del aire en la población general es considerablemente menor que la de los conductores, es razonable suponer que una exposición de por vida a la contaminación del aire podría estar asociada con un mayor riesgo de cáncer del tracto urinario en la población general<sup>67</sup>. Una creciente evidencia sobre los efectos agudos y crónicos de los contaminantes

sobre la salud en general, y específicamente sobre determinados tipos de cáncer como el CV, ha llevado a la OMS a reducir los límites recomendados para la concentración de contaminantes del aire en 2021.

La edad media de diagnóstico de CV en nuestra área sanitaria es similar a la reportada en otras series<sup>11,14,152</sup> sin diferencias entre ambos sexos. Al igual que en el estudio anterior<sup>14</sup>, la incidencia de este cáncer en el Vallès Occidental es diez veces mayor en varones que en mujeres, mientras que en la población mundial es solo cuatro veces mayor. La discrepancia en la incidencia entre géneros en diferentes países se ha atribuido a las diferencias en la prevalencia del consumo de tabaco. Por ejemplo, países como el Líbano, donde el tabaquismo es culturalmente frecuente entre las mujeres, tienen la mayor incidencia de CV<sup>81,82,153</sup>. Otros factores que pueden reducir la predisposición de las mujeres al CV serían los relacionados con factores hormonales, genéticos y una diferente exposición laboral a productos cancerígenos en la industria agrícola, textil, química o de la construcción<sup>26,27,31,32,35</sup>. Además, las diferencias entre varones y mujeres en determinadas enzimas hepáticas que metabolizan los carcinógenos, originan que una exposición laboral similar provoca una exposición diferente del urotelio a los carcinógenos y por tanto, incidencia diferencial de CV por género.

La edad avanzada y el sexo masculino contribuyen al desarrollo de CV, pero son claramente factores de riesgo no modificables. La presencia de antecedentes familiares de CV, la dieta, el consumo de café, alcohol o agua embotellada o del grifo, y el sobrepeso no han demostrado ser factores de riesgo implicados en el CV en nuestro medio. Sin embargo, en el Vallès Occidental Oeste, el uso de

analgésicos se relaciona con el CV en los pacientes no fumadores. La asociación entre el uso de los diferentes tipos de analgésicos y el riesgo de CV es controvertida. Por un lado, existía una fuerte evidencia experimental y epidemiológica de que los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) podrían tener un potencial como agentes quimiopreventivos para el cáncer<sup>154,155</sup>. Por ejemplo, el ibuprofeno, naproxeno, la indometacina, el piroxicam y el celecoxib inhiben el desarrollo de CV en una variedad de modelos humanos y animales de CV<sup>154-156</sup>. Algún autor refiere que el uso de AINEs se asocia significativamente a una reducción del 43 % en el riesgo de CV entre los no fumadores, pero no entre los fumadores activos<sup>27</sup>. Sin embargo, otros estudios describen elevado riesgo de CV asociado al uso de analgésicos que contienen fenacetina, especialmente con un uso más prolongado, existiendo dudas con el uso de paracetamol, metabolito de la fenacetina<sup>157,158</sup>. Tampoco el uso regular de cualquier AINE, incluida la aspirina, se asoció con un menor riesgo de CV estadísticamente significativo<sup>157</sup>. En un metaanálisis que incluía 17 artículos sobre el riesgo de CV y uso de analgésicos (8 estudios de cohortes y 9 estudios de casos y controles), con un total de 10.618 casos de CV, no demostró una asociación significativa entre uso de paracetamol, aspirina u otro tipo de AINEs y el riesgo CV<sup>91</sup>. La expresión de la COX-2 se asocia a un mayor desarrollo del tumor. Parece ser que los fumadores aumentan la expresión y actividad de COX-2 en los tejidos uroteliales, pero los efectos anticancerígenos de los AINEs contra la COX-2 quedan contrarrestados por el efecto cancerígeno del tabaquismo<sup>159</sup>. Nuestro estudio tampoco demuestra el factor protector frente al CV atribuido a los analgésicos.

Una limitación de este estudio, que puede hacer incluso que la incidencia de CV sea superior a lo encontrada, es la posibilidad de que residentes en nuestra área sanitaria se diagnostiquen y traten de CV fuera de nuestros hospitales de referencia. Sin embargo, según la encuesta nacional de salud del INE de 2017, en España el 83,4% de la población utiliza el sistema sanitario público exclusivamente, un 15,4% utiliza la asistencia pública y privada, y únicamente el 0,9% es usuario únicamente del sistema sanitario privado<sup>160</sup>.

Otra limitación es el tamaño de la muestra del estudio caso-control que no nos permite hacer comparaciones más minuciosas, entre varones y mujeres en cuanto al consumo de tabaco, uso de analgésicos y profesiones. También hubiera sido interesante conocer los diferentes analgésicos utilizados para valorar diferencias entre antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos.

## **9. CONCLUSIONES**

## 9. CONCLUSIONES

- 9.1 La incidencia de cáncer de vejiga urinaria (CV) en el Vallès Occidental Oeste sigue siendo una de las más altas en varones, a nivel europeo y mundial.
- 9.2 Las diferencias metodológicas empleadas por los diferentes registros poblacionales de CV en cuanto a la inclusión de tumores papilares, carcinomas in situ e indeterminados, y la codificación de tumores múltiples, hace difícil la comparación de incidencias de CV entre diferentes poblaciones.
- 9.3 Las variaciones en las reglas de codificación utilizadas por los registros poblacionales de CV a lo largo del tiempo interfieren en las estimaciones de incidencia realizadas.
- 9.4 Aunque las concentraciones medias anuales de contaminantes del aire y del agua en el Vallès Occidental se encuentran dentro de los valores reglamentarios, los niveles máximos detectados suelen estar por encima de estos límites, lo que podría asociarse a mayor incidencia de CV.
- 9.5 El consumo de tabaco negro y rubio, el uso de analgésicos en pacientes no fumadores y la profesión, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de CV en el Vallès Occidental Oeste.
- 9.6 El descenso del hábito tabáquico en la población, sobre todo en varones, el descenso de la actividad industrial, y las supuestas mejoras en la seguridad laboral no han sido suficientes para disminuir la elevada incidencia de CV en el Vallès Occidental Oeste.



## **10. BIBLIOGRAFÍA**

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
2. Greiman AK, Rosoff JS, Prasad SM. Association of Human Development Index with global bladder, kidney, prostate and testis cancer incidence and mortality. *BJU Int.* 2017 Dec;120(6):799-807. doi: 10.1111/bju.13875. Epub 2017 May 8. PMID: 28480994.
3. Dy GW, Gore JL, Forouzanfar MH, Naghavi M, Fitzmaurice C. Global Burden of Urologic Cancers, 1990-2013. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):437-446. doi: 10.1016/j.eururo.2016.10.008. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28029399.
4. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, Gontero P, Liedberg F, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Rouprêt M, Shariat SF, Seisen T, Soukup V, Sylvester RJ. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* 2022 Jan;81(1):75-94. doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.010. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34511303.
5. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2796-2810. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30512-8. Epub 2016 Jun 23. Erratum in: *Lancet.* 2016 Dec 3;388(10061):2742. PMID: 27345655.
6. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. Tumours of the urinary tract. In: World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th edn. Lyon, France: IARC Press, 2016: 77–133.
7. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol.* 2017 Jan;71(1):96-108. doi: 10.1016/j.eururo.2016.06.010. Epub 2016 Jun 28. PMID: 27370177.
8. Bray F, Colombert M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R and Ferlay J editors (2017). *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XI (electronic version).* Lyon:International Agency for Research on Cancer.
9. Donsky H, Coyle S, Scosyrev E, Messing EM. Sex differences in incidence and mortality of bladder and kidney cancers: national estimates from

- 49 countries. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):40.e23-31. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.04.010. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23831109.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Epub 2013 Feb 26. PMID: 23485231.
  11. Miñana B, Cózar JM, Palou J, Unda Urzaiz M, Medina-Lopez RA, Subirá Ríos J, de la Rosa-Kehrmann F, Chantada-Abal V, Lozano F, Ribal MJ, Rodríguez Fernández E, Castiñeiras Fernández J, Concepción Masip T, Requena-Tapia MJ, Moreno-Sierra J, Hevia M, Gómez Rodríguez A, Martínez-Ballesteros C, Ramos M, Amón Sesmero JH, Pizá Reus P, Bohorquez Barrientos A, Rioja Sanz C, Gomez-Pascual JA, Hidalgo Zabala E, Parra Escobar JL, Serrano O. Bladder cancer in Spain 2011: population based study. *J Urol*. 2014 Feb;191(2):323-8. doi: 10.1016/j.juro.2013.08.049. Epub 2013 Aug 28. PMID: 23994371.
  12. Cózar JM, Miñana B, Palou-Redorta J, Medina RA, de la Rosa-Kehrmann F, Lozano-Palacio F, Ribal-Caparrós MJ, Hernández-Fernández C, Castiñeiras-Fernández JJ, Requena MJ, Moreno-Sierra J, Carballido-Rodríguez J, Baena-González V. Comparative analysis of the incidence of bladder cancer in the communities of Andalusia, Catalonia and Madrid in 2011. *Actas Urol Esp*. 2015 Sep;39(7):420-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2014.11.003. Epub 2014 Dec 29. PMID: 25554606.
  13. Sarrio-Sanz P, Martinez-Cayuelas L, Gil-Guillen VF, Quesada JA, Gomez-Perez L. Mortality Trends Related to Bladder Cancer in Spain, 1999-2018. *J Clin Med*. 2022 Feb 10;11(4):930. doi: 10.3390/jcm11040930. PMID: 35207200; PMCID: PMC8880070.
  14. Urrutia G, Serra C, Bonfill X, Bastús R; Grupo Trabajo para el Estudio del Cancer de Vejiga Urinaria en la Comarca del Valles Occidental. Incidencia del cáncer de vejiga urinaria en un área industrializada de España [Incidence of urinary bladder cancer in an industrialized area of Spain]. *Gac Sanit*. 2002 Jul-Aug;16(4):291-7. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(02)71927-4. PMID: 12106548.
  15. Serra Pujadas, C. Ocupació i càncer de bufeta urinària al Vallès Occidental. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra (Barcelona) 2002.
  16. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemenev LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and

- risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):234-41. doi: 10.1016/j.eururo.2012.07.033. Epub 2012 Jul 25. PMID: 22877502.
17. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, Hinoue T, Laird PW, Hoadley KA, Akbani R, Castro MAA, Gibb EA, Kanchi RS, Gordenin DA, Shukla SA, Sanchez-Vega F, Hansel DE, Czerniak BA, Reuter VE, Su X, de Sa Carvalho B, Chagas VS, Mungall KL, Sadeghi S, Pedamallu CS, Lu Y, Klimczak LJ, Zhang J, Choo C, Ojesina AI, Bullman S, Leraas KM, Lichtenberg TM, Wu CJ, Schultz N, Getz G, Meyerson M, Mills GB, McConkey DJ; TCGA Research Network; Weinstein JN, Kwiatkowski DJ, Lerner SP. Comprehensive Molecular Characterization of Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cell.* 2017 Oct 19;171(3):540-556.e25. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.007. Epub 2017 Oct 5. Erratum in: *Cell.* 2018 Aug 9;174(4):1033. PMID: 28988769; PMCID: PMC5687509.
  18. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011 Aug 17;306(7):737-45. doi: 10.1001/jama.2011.1142. Erratum in: *JAMA.* 2011 Nov 23;306(20):2220. PMID: 21846855; PMCID: PMC3441175.
  19. 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. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.042. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26149669.
  20. Stern MC, Lin J, Figueroa JD, Kelsey KT, Kiltie AE, Yuan JM, Matullo G, Fletcher T, Benhamou S, Taylor JA, Placidi D, Zhang ZF, Steineck G, Rothman N, Kogevinas M, Silverman D, Malats N, Chanock S, Wu X, Karagas MR, Andrew AS, Nelson HH, Bishop DT, Sak SC, Choudhury A, Barrett JH, Elliot F, Corral R, Joshi AD, Gago-Dominguez M, Cortessis VK, Xiang YB, Gao YT, Vineis P, Sacerdote C, Guarrera S, Polidoro S, Allione A, Gurzau E, Koppova K, Kumar R, Rudnai P, Porru S, Carta A, Campagna M, Arici C, Park SS, Garcia-Closas M; International Consortium of Bladder Cancer. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer Res.* 2009 Sep 1;69(17):6857-64. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1091. Epub 2009 Aug 25. PMID: 19706757; PMCID: PMC2782435.
  21. Gabriel U, Li L, Bolenz C, Steidler A, Kränzlin B, Saile M, Gretz N, Trojan L, Michel MS. New insights into the influence of cigarette smoking on urothelial carcinogenesis: smoking-induced gene expression in tumor-free urothelium

- might discriminate muscle-invasive from nonmuscle-invasive urothelial bladder cancer. *Mol Carcinog*. 2012 Nov;51(11):907-15. doi: 10.1002/mc.20860. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21976419.
22. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega JA. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp*. 2013 Oct;37(9):579-86. doi: 10.1016/j.acuro.2013.02.004. Epub 2013 Apr 22. PMID: 23618510; PMCID: PMC5176016.
  23. Krabbe LM, Svatek RS, Shariat SF, Messing E, Lotan Y. Bladder cancer risk: Use of the PLCO and NLST to identify a suitable screening cohort. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):65.e19-25. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.06.009. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25044253.
  24. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, Hernández V, Linares Espinós E, Lorch A, Neuzillet Y, Rouanne M, Thalmann GN, Veskimäe E, Ribal MJ, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):82-104. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.055. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32360052.
  25. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, Schols AM, Zeegers MP. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol*. 2016 Sep;31(9):811-51. doi: 10.1007/s10654-016-0138-6. Epub 2016 Mar 21. PMID: 27000312; PMCID: PMC5010611.
  26. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N, Real FX, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Rothman N, Dosemeci M. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med*. 2008 May;65(5):347-53. doi: 10.1136/oem.2007.035816. Epub 2007 Oct 19. PMID: 17951336.
  27. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, Kiemeny L, Lotan Y, Pang K, Silverman DT, Znaor A, Catto JWF. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol*. 2018 Dec;74(6):784-795. doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.001. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30268659.
  28. Afshari M, Janbabaei G, Bahrami MA, Moosazadeh M. 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 Jun 6;12(6):e0178527. doi: 10.1371/journal.pone.0178527. PMID: 28586371; PMCID: PMC5460843.

29. Thomas AA, Wallner LP, Quinn VP, Slezak J, Van Den Eeden SK, Chien GW, Jacobsen SJ. Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study. *Urology*. 2015 Feb;85(2):388-92. doi: 10.1016/j.urology.2014.08.060. Epub 2014 Nov 1. PMID: 25623697.
30. Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, Tarin TV. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls. *Sci Rep*. 2018 Jan 11;8(1):507. doi: 10.1038/s41598-017-19030-1. PMID: 29323232; PMCID: PMC5765148.
31. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1282-90. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3209. Erratum in: *JAMA Oncol*. 2015 Dec;1(9):1224. PMID: 26448641.
32. Anttila S, (ed.), Boffetta P, (ed.). *Occupational cancers*. 2 ed. Springer International Publishing, 2020. 640 p. doi: 10.1007/978-3-030-30766-0
33. Westhoff E, Maria de Oliveira-Neumayer J, Aben KK, Vrieling A, Kiemeneij LA. Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literature overview. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:136-45. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.071. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27125965.
34. Hadkhale K, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, Sparen P, Tryggvadottir L, Lynge E, Pukkala E. Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries. *Int J Cancer*. 2017 Apr 15;140(8):1736-1746. doi: 10.1002/ijc.30593. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28032642.
35. Kogevinas M, 't Mannetje A, Cordier S, Ranft U, González CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lynge E, Wahrendorf J, Tzonou A, Jöckel KH, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P. Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control*. 2003 Dec;14(10):907-14. doi: 10.1023/b:caco.0000007962.19066.9c. PMID: 14750529.
36. Mannetje A, Kogevinas M, Chang-Claude J, Cordier S, González CA, Hours M, Jöckel KH, Bolm-Audorff U, Lynge E, Porru S, Donato F, Ranft U, Serra C, Tzonou A, Vineis P, Wahrendorf J, Boffetta P. Occupation and bladder cancer in European women. *Cancer Causes Control*. 1999 Jun;10(3):209-17. doi: 10.1023/a:1008852127139. PMID: 10454066.
37. Serra C, Kogevinas M, Silverman DT, Turuguet D, Tardon A, Garcia-Closas R, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Fernandez F, Stewart P, Benavides FG,

- Gonzalez S, Serra A, Rothman N, Malats N, Dosemeci M. Work in the textile industry in Spain and bladder cancer. *Occup Environ Med*. 2008 Aug;65(8):552-9. doi: 10.1136/oem.2007.035667. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18045847.
38. Desbiolles A, Roudier C, Gorla S, Stempfelet M, Kairo C, Quintin C, Bidondo ML, Monnereau A, Vacquier B. Cancer incidence in adults living in the vicinity of nuclear power plants in France, based on data from the French Network of Cancer Registries. *Int J Cancer*. 2018 Mar 1;142(5):899-909. doi: 10.1002/ijc.31116. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29055029.
  39. Finkel ML. Shale gas development and cancer incidence in southwest Pennsylvania. *Public Health*. 2016 Dec;141:198-206. doi: 10.1016/j.puhe.2016.09.008. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27932001.
  40. Turati F, Pelucchi C, Galeone C, Decarli A, La Vecchia C. Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2014 Feb;24(2):151-9. doi: 10.1016/j.annepidem.2013.11.003. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24342029.
  41. Zhou J, Kelsey KT, Giovannucci E, Michaud DS. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int J Cancer*. 2014 Sep 1;135(5):1229-37. doi: 10.1002/ijc.28764. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24500943; PMCID: PMC4213947.
  42. Di Maso M, Bosetti C, Taborelli M, Montella M, Libra M, Zucchetto A, Turati F, Parpinel M, Negri E, Tavani A, Serraino D, Ferraroni M, La Vecchia C, Polesel J. Dietary water intake and bladder cancer risk: An Italian case-control study. *Cancer Epidemiol*. 2016 Dec;45:151-156. doi: 10.1016/j.canep.2016.09.015. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27821348.
  43. Michaud DS, Kogevinas M, Cantor KP, Villanueva CM, Garcia-Closas M, Rothman N, Malats N, Real FX, Serra C, Garcia-Closas R, Tardon A, Carrato A, Dosemeci M, Silverman DT. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect*. 2007 Nov;115(11):1569-72. doi: 10.1289/ehp.10281. PMID: 18007986; PMCID: PMC2072844.
  44. Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF, Porru S, Kogevinas M. Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*. 2004 May;15(3):357-67. doi: 10.1097/01.ede.0000121380.02594.fc. PMID: 15097021.
  45. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M. Bladder cancer and exposure to water

- disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol*. 2007 Jan 15;165(2):148-56. doi: 10.1093/aje/kwj364. Epub 2006 Nov 1. PMID: 17079692.
46. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KK, Kampman E, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Chang-Claude J, Boeing H, Weikert S, Trichopoulou A, Orfanos P, Stasinopoulou G, Saieva C, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Mattiello A, Peeters PH, van Duijnhoven FJ, Lund E, Gram IT, Chirlaque MD, Barricarte A, Rodríguez L, Molina E, Gonzalez C, Dorronsoro M, Manjer J, Ehrnström R, Ljungberg B, Allen NE, Roddam AW, Khaw KT, Wareham N, Boffetta P, Slimani N, Michaud DS, Kiemenev LA, Riboli E. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2011 Jun 1;128(11):2695-708. doi: 10.1002/ijc.25592. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20715171.
  47. Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):877-878. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30239-X. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27318851.
  48. Wu S, Li F, Huang X, Hua Q, Huang T, Liu Z, Liu Z, Zhang Z, Liao C, Chen Y, Shi Y, Zeng R, Feng M, Zhong X, Long Z, Tan W, Zhang X. The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(1):128-37. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.15. PMID: 23353620.
  49. Turati F, Bosetti C, Polesel J, Zucchetto A, Serraino D, Montella M, Libra M, Galfano A, La Vecchia C, Tavani A. Coffee, Tea, Cola, and Bladder Cancer Risk: Dose and Time Relationships. *Urology*. 2015 Dec;86(6):1179-84. doi: 10.1016/j.urology.2015.09.017. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26416008.
  50. Botteri E, Ferrari P, Roswall N, Tjønneland A, Hjartåker A, Huerta JM, Fortner RT, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Pala V, Perez-Cornago A, Sonestedt E, Liedberg F, Overvad K, Sánchez MJ, Gram IT, Stepien M, Trijsburg L, Börje L, Johansson M, Kühn T, Panico S, Tumino R, Bueno-de-Mesquita HBA, Weiderpass E. Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2017 Nov 15;141(10):1963-1970. doi: 10.1002/ijc.30894. Epub 2017 Jul 31. PMID: 28722206.



51. Masaoka H, Matsuo K, Sawada N, Yamaji T, Goto A, Shimazu T, Iwasaki M, Inoue M, Eto M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption and bladder cancer risk with or without the flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer*. 2017 Dec 15;141(12):2480-2488. doi: 10.1002/ijc.31028. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28875523.
52. Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Aben KK, Büchner FL, Jansen EH, van Gils CH, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Boutron-Ruault MC, Kvaskoff M, Perquier F, Kaaks R, Chang-Claude J, Weikert S, Boeing H, Trichopoulou A, Lagiou P, Dilis V, Palli D, Pala V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Gram IT, Skeie G, Huerta JM, Barricarte A, Quirós JR, Sánchez MJ, Buckland G, Larrañaga N, Ehrnström R, Wallström P, Ljungberg B, Hallmans G, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham N, Brennan P, Riboli E, Kiemenev LA. Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2012 Oct;96(4):902-10. doi: 10.3945/ajcn.111.032920. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22952186.
53. Chen F, Li Q, Yu Y, Yang W, Shi F, Qu Y. Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Sci Rep*. 2015 Apr 23;5:9599. doi: 10.1038/srep09599. PMID: 25905583; PMCID: PMC5386108.
54. Zhang H, Zhang H, Wen X, Zhang Y, Wei X, Liu T. Vitamin D Deficiency and Increased Risk of Bladder Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(5):1686-92. doi: 10.1159/000438534. Epub 2015 Nov 9. PMID: 26545152.
55. Liao Y, Huang JL, Qiu MX, Ma ZW. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Tumour Biol*. 2015 Mar;36(3):1567-72. doi: 10.1007/s13277-014-2728-9. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25359617.
56. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2015 Jan;4(1):136-46. doi: 10.1002/cam4.327. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25461441; PMCID: PMC4312127.
57. Liang S, Lv G, Chen W, Jiang J, Wang J. Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr*. 2014 Nov;65(7):893-8. doi: 10.3109/09637486.2014.917151. Epub 2014 Jun 16. PMID: 24932663.

58. Liu H, Wang XC, Hu GH, Guo ZF, Lai P, Xu L, Huang TB, Xu YF. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Nov;24(6):508-16. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000119. PMID: 25642791.
59. Catsburg CE, Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Cortessis VK, Pike MC, Stern MC. Dietary sources of N-nitroso compounds and bladder cancer risk: findings from the Los Angeles bladder cancer study. *Int J Cancer.* 2014 Jan 1;134(1):125-35. doi: 10.1002/ijc.28331. Epub 2013 Jul 15. PMID: 23775870.
60. Allen NE, Appleby PN, Key TJ, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Kiemeneij LA, Tjønneland A, Roswall N, Overvad K, Weikert S, Boeing H, Chang-Claude J, Teucher B, Panico S, Sacerdote C, Tumino R, Palli D, Sieri S, Peeters P, Quirós JR, Jakšzyn P, Molina-Montes E, Chirlaque MD, Ardanaz E, Dorronsoro M, Khaw KT, Wareham N, Ljungberg B, Hallmans G, Ehrnström R, Ericson U, Gram IT, Parr CL, Trichopoulou A, Karapetyan T, Dilis V, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Romieu I, Gunter MJ, Riboli E. Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2013 Feb 1;132(3):635-44. doi: 10.1002/ijc.27643. Epub 2012 Jun 26. PMID: 22618737.
61. Buckland G, Ros MM, Roswall N, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Tjønneland A, Kiemeneij LA, Sacerdote C, Tumino R, Ljungberg B, Gram IT, Weiderpass E, Skeie G, Malm J, Ehrnström R, Chang-Claude J, Mattiello A, Agnoli C, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Clavel-Chapelon F, Nilsson LM, Amiano P, Trichopoulou A, Oikonomou E, Tsiotas K, Sánchez MJ, Overvad K, Quirós JR, Chirlaque MD, Barricarte A, Key TJ, Allen NE, Khaw KT, Wareham N, Riboli E, Kaaks R, Boeing H, Palli D, Romieu I, Romaguera D, Gonzalez CA. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2014 May 15;134(10):2504-11. doi: 10.1002/ijc.28573. Epub 2013 Nov 14. PMID: 24226765.
62. Isa F, Xie LP, Hu Z, Zhong Z, Hemelt M, Reulen RC, Wong YC, Tam PC, Yang K, Chai C, Zeng X, Deng Y, Zhong WD, Zeegers MP. Dietary consumption and diet diversity and risk of developing bladder cancer: results from the South and East China case-control study. *Cancer Causes Control.* 2013 May;24(5):885-95. doi: 10.1007/s10552-013-0165-5. Epub 2013 Feb 15. PMID: 23412804.
63. Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Health.* 2014 Jun 2;13:44. doi: 10.1186/1476-

- 069X-13-44. PMID: 24889821; PMCID: PMC4088919.
64. Fernández MI, Brausi M, Clark PE, Cookson MS, Grossman HB, Khochikar M, Kiemeny LA, Malavaud B, Sanchez-Salas R, Soloway MS, Svatek RS, Vikram R, Vrieling A, Kamat AM. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer. *World J Urol.* 2019 Jan;37(1):3-13. doi: 10.1007/s00345-018-2436-y. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30105454.
  65. Barry KH, Jones RR, Cantor KP, Beane Freeman LE, Wheeler DC, Baris D, Johnson AT, Hosain GM, Schwenn M, Zhang H, Sinha R, Koutros S, Karagas MR, Silverman DT, Ward MH. Ingested Nitrate and Nitrite and Bladder Cancer in Northern New England. *Epidemiology.* 2020 Jan;31(1):136-144. doi: 10.1097/EDE.0000000000001112. PMID: 31577632; PMCID: PMC6927574.
  66. Evlampidou I, Font-Ribera L, Rojas-Rueda D, Gracia-Lavedan E, Costet N, Pearce N, Vineis P, Jaakkola JJK, Delloye F, Makris KC, Stephanou EG, Kargaki S, Kozisek F, Sigsgaard T, Hansen B, Schullehner J, Nahkur R, Galey C, Zwiener C, Vargha M, Righi E, Aggazzotti G, Kalnina G, Grazuleviciene R, Polanska K, Gubkova D, Bitenc K, Goslan EH, Kogevinas M, Villanueva CM. Trihalomethanes in Drinking Water and Bladder Cancer Burden in the European Union. *Environ Health Perspect.* 2020 Jan;128(1):17001. doi: 10.1289/EHP4495. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31939704; PMCID: PMC7015561.
  67. Zare Sakhvidi MJ, Lequy E, Goldberg M, Jacquemin B. Air pollution exposure and bladder, kidney and urinary tract cancer risk: A systematic review. *Environ Pollut.* 2020 Dec;267:115328. doi: 10.1016/j.envpol.2020.115328. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32871482.
  68. Baris D, Waddell R, Beane Freeman LE, Schwenn M, Colt JS, Ayotte JD, Ward MH, Nuckols J, Schned A, Jackson B, Clerkin C, Rothman N, Moore LE, Taylor A, Robinson G, Hosain GM, Armenti KR, McCoy R, Samanic C, Hoover RN, Fraumeni JF Jr, Johnson A, Karagas MR, Silverman DT. Elevated Bladder Cancer in Northern New England: The Role of Drinking Water and Arsenic. *J Natl Cancer Inst.* 2016 May 2;108(9):djw099. doi: 10.1093/jnci/djw099. PMID: 27140955; PMCID: PMC5939854.
  69. Mendez WM Jr, Eftim S, Cohen J, Warren I, Cowden J, Lee JS, Sams R. Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in U.S. counties. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2017 May;27(3):235-243. doi: 10.1038/jes.2016.58. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27901016.
  70. Melak D, Ferreccio C, Kalman D, Parra R, Acevedo J, Pérez L, Cortés S,

- Smith AH, Yuan Y, Liaw J, Steinmaus C. Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Jan 15;274(2):225-31. doi: 10.1016/j.taap.2013.11.014. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24296302; PMCID: PMC4344188.
71. Espejo-Herrera N, Cantor KP, Malats N, Silverman DT, Tardón A, García-Closas R, Serra C, Kogevinas M, Villanueva CM. Nitrate in drinking water and bladder cancer risk in Spain. *Environ Res*. 2015 Feb;137:299-307. doi: 10.1016/j.envres.2014.10.034. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25601732.
  72. Ward MH, Cantor KP, Riley D, Merkle S, Lynch CF. Nitrate in public water supplies and risk of bladder cancer. *Epidemiology*. 2003 Mar;14(2):183-90. doi: 10.1097/01.EDE.0000050664.28048.DF. PMID: 12606884.
  73. Zeegers MP, Selen RF, Kleinjans JC, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Nitrate intake does not influence bladder cancer risk: the Netherlands cohort study. *Environ Health Perspect*. 2006 Oct;114(10):1527-31. doi: 10.1289/ehp.9098. PMID: 17035137; PMCID: PMC1626405.
  74. Weyer PJ, Cerhan JR, Kross BC, Hallberg GR, Kantamneni J, Breuer G, Jones MP, Zheng W, Lynch CF. Municipal drinking water nitrate level and cancer risk in older women: the Iowa Women's Health Study. *Epidemiology*. 2001 May;12(3):327-38. doi: 10.1097/00001648-200105000-00013. PMID: 11338313.
  75. Lotan Y, Goodman PJ, Youssef RF, Svatek RS, Shariat SF, Tangen CM, Thompson IM Jr, Klein EA. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *J Urol*. 2012 Jun;187(6):2005-10. doi: 10.1016/j.juro.2012.01.117. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22498220; PMCID: PMC4294531.
  76. Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1989;46:1-458. PMID: 2483415; PMCID: PMC7681614.
  77. IDESCAT (Institut d'Estadística de Catalunya). <https://www.idescat.cat>. [Acceso 7 de julio 2021].
  78. Fajkovic H, Halpern JA, Cha EK, Bahadori A, Chromecki TF, Karakiewicz PI, Breinl E, Merseburger AS, Shariat SF. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J Urol*. 2011 Aug;29(4):457-63. doi: 10.1007/s00345-011-0709-9. Epub 2011 Jun 9. PMID: 21656173.
  79. May M, Stief C, Brookman-May S, Otto W, Gilfrich C, Roigas J, Zacharias M, Wieland WF, Fritsche HM, Hofstädter F, Burger M. Gender-dependent cancer-specific survival following radical cystectomy. *World J Urol*. 2012 Oct;30(5):707-13. doi: 10.1007/s00345-011-0773-1. Epub 2011 Oct 9. PMID: 21984471.

80. Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada R, Peña JA, Algaba F, Villavicencio H. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):118-25. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.029. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22101115.
81. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 Apr 15;144(8):1941-1953. doi: 10.1002/ijc.31937. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30350310.
82. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Padala SA, Barsouk A. Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*. 2020 Mar 13;8(1):15. doi: 10.3390/medsci8010015. PMID: 32183076; PMCID: PMC7151633.
83. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnick MJ, Shariat SF, Zlotta AR, Boorjian SA. Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol*. 2016 Feb;69(2):300-10. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.037. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26346676.
84. Serra C, Bonfill X, Sunyer J, Urrutia G, Turuguet D, Bastús R, Roqué M, 't Mannetje A, Kogevinas M; Working Group on the Study of Bladder Cancer in the County of Vallès Occidental. Bladder cancer in the textile industry. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Dec;26(6):476-81. doi: 10.5271/sjweh.571. PMID: 11201394.
85. Weibull CE, Eloranta S, Altman D, Johansson AL, Lambe M. Childbearing and the risk of bladder cancer: a nationwide population-based cohort study. *Eur Urol*. 2013 Apr;63(4):733-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.01.005. Epub 2013 Jan 11. PMID: 23332884.
86. Yee DS, Ishill NM, Lowrance WT, Herr HW, Elkin EB. Ethnic differences in bladder cancer survival. *Urology*. 2011 Sep;78(3):544-9. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.042. Epub 2011 Jul 22. PMID: 21782222; PMCID: PMC3710780.
87. Koroukian SM, Bakaki PM, Raghavan D. Survival disparities by Medicaid status: an analysis of 8 cancers. *Cancer*. 2012 Sep 1;118(17):4271-9. doi: 10.1002/cncr.27380. Epub 2011 Dec 27. PMID: 22213271; PMCID: PMC3323683.
88. Vermeulen SH, Hanum N, Grotenhuis AJ, Castaño-Vinyals G, van der Heijden AG, Aben KK, Mysorekar IU, Kiemeny LA. Recurrent urinary tract infection and risk of bladder cancer in the Nijmegen bladder cancer study. *Br J*

- Cancer. 2015 Feb 3;112(3):594-600. doi: 10.1038/bjc.2014.601. Epub 2014 Nov 27. PMID: 25429525; PMCID: PMC4453642.
89. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. 2013 Nov;31(8):1628-34. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.04.006. Epub 2012 May 9. PMID: 22575239.
  90. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Shah PS, Danjoux C, Narod SA, Nam RK. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 2;352:i851. doi: 10.1136/bmj.i851. PMID: 26936410; PMCID: PMC4775870.
  91. 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 Jul 19;8(7):e70008. doi: 10.1371/journal.pone.0070008. PMID: 23894577; PMCID: PMC3716767.
  92. Zhang XL, Geng J, Zhang XP, Peng B, Che JP, Yan Y, Wang GC, Xia SQ, Wu Y, Zheng JH. Statin use and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013 Apr;24(4):769-76. doi: 10.1007/s10552-013-0159-3. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23361339.
  93. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, Schned A, Karagas MR. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1552-6. doi: 10.1002/cncr.25641. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21425156; PMCID: PMC3117102.
  94. Zhu Z, Wang X, Shen Z, Lu Y, Zhong S, Xu C. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer*. 2013 Jun 26;13:310. doi: 10.1186/1471-2407-13-310. PMID: 23803148; PMCID: PMC3699355.
  95. Turner RM, Kwok CS, Chen-Turner C, Maduakor CA, Singh S, Loke YK. Thiazolidinediones and associated risk of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Aug;78(2):258-73. doi: 10.1111/bcp.12306. PMID: 24325197; PMCID: PMC4137819.
  96. Li Z, Sun M, Wang F, Shi J, Wang K. Association between pioglitazone use and the risk of bladder cancer among subjects with diabetes mellitus: a dose-response meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017 Mar;55(3):210-219. doi: 10.5414/CP202670. PMID: 28025963.
  97. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, Strom BL, Peng T, Hedderson MM, Ehrlich SF, Mamtani R, Bilker W, Vaughn DJ, Nessel L, Van Den Eeden SK, Ferrara A. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common

- Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*. 2015 Jul 21;314(3):265-77. doi: 10.1001/jama.2015.7996. PMID: 26197187.
98. Tseng CH. Metformin may reduce bladder cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2014 Apr;51(2):295-303. doi: 10.1007/s00592-014-0562-6. Epub 2014 Feb 8. PMID: 24509842.
99. Cao L, Tong H, Xu G, Liu P, Meng H, Wang J, Zhao X, Tang Y, Jin J. Systemic lupus erythematosus and malignancy risk: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr 17;10(4):e0122964. doi: 10.1371/journal.pone.0122964. PMID: 25885411; PMCID: PMC4401738.
100. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2015 Mar 24;10(3):e0119313. doi: 10.1371/journal.pone.0119313. PMID: 25803438; PMCID: PMC4372289.
101. Reulen RC, de Vogel S, Zhong W, Zhong Z, Xie LP, Hu Z, Deng Y, Yang K, Liang Y, Zeng X, Wong YC, Tam PC, Hemelt M, Zeegers MP. Physical activity and risk of prostate and bladder cancer in China: The South and East China case-control study on prostate and bladder cancer. *PLoS One*. 2017 Jun 2;12(6):e0178613. doi: 10.1371/journal.pone.0178613. PMID: 28575110; PMCID: PMC5456085.
102. Montella M, Di Maso M, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, Giudice A, Libra M, Serraino D, La Vecchia C, Tambaro R, Cavalcanti E, Ciliberto G, Polesel J. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015 Oct 16;15:720. doi: 10.1186/s12885-015-1769-9. PMID: 26475132; PMCID: PMC4609154.
103. Lee WY, Sun LM, Lin CL, Liang JA, Chang YJ, Sung FC, Kao CH. Risk of prostate and bladder cancers in patients with spinal cord injury: a population-based cohort study. *Urol Oncol*. 2014 Jan;32(1):51.e1-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.019. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24239459.
104. Ho CH, Sung KC, Lim SW, Liao CH, Liang FW, Wang JJ, Wu CC. Chronic Indwelling Urinary Catheter Increase the Risk of Bladder Cancer, Even in Patients Without Spinal Cord Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1736. doi: 10.1097/MD.0000000000001736. PMID: 26512566; PMCID: PMC4985380.
105. Yan L, Chen P, Chen EZ, Gu A, Jiang ZY. Risk of bladder cancer in renal transplant recipients: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014 Apr 2;110(7):1871-7. doi: 10.1038/bjc.2014.44. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24496458; PMCID: PMC3974078.

106. Parkin DM. The role of cancer registries in cancer control. *Int J Clin Oncol*. 2008 Apr;13(2):102-11. doi: 10.1007/s10147-008-0762-6. Epub 2008 May 8. PMID: 18463952.
107. Leal YA, Fernández-Garrote LM, Mohar-Betancourt A, Meneses-García A. The importance of registries in cancer control. *Salud Publica Mex*. 2016 Apr;58(2):309-16. doi: 10.21149/spm.v58i2.7802. PMID: 27557391.
108. Zanetti R, Schmidtman I, Sacchetto L, Binder-Foucard F, Bordoni A, Coza D, Ferretti S, Galceran J, Gavin A, Larranaga N, Robinson D, Tryggvadottir L, Van Eycken E, Zadnik V, Coebergh JW, Rosso S. Completeness and timeliness: Cancer registries could/should improve their performance. *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1091-8. doi: 10.1016/j.ejca.2013.11.040. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24393522.
109. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, Martínez C; Spanish Cancer Registries Working Group. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 3:iii3-13. doi: 10.1093/annonc/mdq094. PMID: 20427357.
110. Working Group Report. International rules for multiple primary cancers (ICD-0 third edition). *Eur J Cancer Prev*. 2005 Aug;14(4):307-8. doi: 10.1097/00008469-200508000-00002. PMID: 16030420.
111. Crow P, Ritchie AW. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int*. 2003 Oct;92(6):563-6. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04421.x. PMID: 14511034.
112. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014 Jul;66(1):59-73. doi: 10.1016/j.eururo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 16. PMID: 24451595.
113. Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's Task Force, Luxembourg, Publications Office of the Euro-pean Union, 2013, <https://europa.eu>.
114. United Nations World Populations Prospects, United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019, <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
115. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Sep;74(9):790-



799. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.010. Erratum in: Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022 Feb;75(2):192. PMID: 34446261.
116. Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48(5):646-790. doi: 10.1080/02841860902913546. PMID: 19925375.
117. Farzaneh F, Mehrparvar AH, Lotfi MH. Occupations and the Risk of Bladder Cancer in Yazd Province: A Case-Control Study. *Int J Occup Environ Med*. 2017 Oct;8(4):191-198. doi: 10.15171/ijoem.2017.1085. PMID: 28970593; PMCID: PMC6679604.
118. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. Red Española de Registros de Cancer (REDECAN). 2019. Available from: <https://redec.an.org/redec.an.org/es/index.html> [Acceso 15 de diciembre 2020].
119. ECIS-European Cancer Information System. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> [Acceso 3 de junio 2020].
120. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombert M, Mery L, Piñeros M. <https://gco.iarc.fr>. Bladder Globocan 2018, Global Cancer Observatory; International Agency for research on Cancer. Lyon, France, 2018. <https://gco.iarc.fr>
121. Oliver Alonso J. Anuari econòmic comarcal. Caixa d'Estalvis de Catalunya-BBVA. Barcelona, Spain 1995-2000.
122. E. Environment Agency. Air Pollution: Air Quality concentrations, 2021, <https://eea.europa.eu/themes/air/urbanair-quality>
123. Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Control i Qualitat de l'Aigua. *Avaluació de La Problemàtica Originada per l'excés de Nitrats d'origen Agrari En Les Masses d'aigua Subterrània a Catalunya*. Barcelona; 2016.
124. Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Territori i Sostenibilitat. Generalitat de Catalunya. *Fitxes resum de l'evolució de les concentracions de nitrats a les zones vulnerables de Catalunya*. Barcelona, 2020.
125. Katsoyiannis IA, Mitrakas M, Zouboulis AI. Arsenic occurrence in Europe: emphasis in Greece and description of the applied full-scale treatment plants. *Desalin Water Treat*. 2015;54(8):2100-2107.
126. Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Territori i Sostenibilitat. Generalitat de Catalunya. *Estat de les masses d'aigua a Catalunya. Resultats del programa de seguiment i control*. <http://aca-web.gencat.cat/WDMA>. [Acceso 28 de diciembre 2021].
127. Ministerio de Sanidad. *Calidad del agua de consumo humano en España*.

- Informe Técnico*. Trienio 2002-2003-2004, 2010,2015. Tragsatec, Madrid.
128. Bosch Collet J, Castell Garralda V, Timoner Alonso I, Domingo Roig JL, González Paradell N, Nadal Lomas M et al. Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Servei de Química. Laboratori de l'Agència de Salut Pública de Barcelona. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Contaminants Químics. *V Estudi de Dieta Total a Catalunya. Metalls Pesants, Dioxines*. Barcelona, 2020.
129. Taigua. Aigua Municipal de Terrassa. Ajuntament de Terrassa. Analítiques de qualitat de l'aigua. <https://www.taigua.cat/es/analiticas-de-calidad-del-agua/> . [Acceso 28 de diciembre 2021].
130. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. Bladder Globocan 2018. Global Cancer Observatory; International Agency for Research on Cancer:Lyon, France 2018. <https://gco.iarc.fr> . [Acceso 10 de junio 2020].
131. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Lyon:International Agency for Research on Cancer. 2002. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-VIII-2002> . [Acceso 20 de diciembre 2020].
132. Curado MP, Edwards B, Shin HR. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160. Lyon: International Agency for Research on Cancer.2007. [https://www.iarc.who.int/cards\\_page/iarc-publications/](https://www.iarc.who.int/cards_page/iarc-publications/) [Acceso 20 de diciembre 2020].
133. Forman D, Bray F, Brewster DH, Mbalawa CG, Kohler B, Swaminathan R, Ferlay J. editors. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. International Agency for Research on Cancer. 2014. <https://ci5.iarc.fr/CI5I-X/old/vol10/CI5voI10.pdf> [Acceso 20 de diciembre 2020].
134. Organización Mundial de la Salud (OMS) . *World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. WHO; 1992*.
135. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. 10 de febrero 2010. <https://icd.who.int/browse10/2010/en>. [Acceso 13 de noviembre 2020].
136. Fritz A, Percy C, Jack A, Kanagaratnam S, Leslie SH. et al. International classification of diseases for oncology, 3rd ed. World Health Organization. 2013 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42344>

137. International Rules for Multiple Primary Cancer (ICD-O Third Edition) International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. International Association of Cancer Registries. European Network of Cancer Registries. Lyon; 2004.
138. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) <https://seer.cancer.gov/>
139. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2020 May 15;126(10):2225-2249. doi: 10.1002/cncr.32802. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32162336; PMCID: PMC7299151.
140. Ruhl JL, Callaghan C, Hurlbut A, et al. E. Summary Stage 2018: Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2020. <https://seer.cancer.gov/>. [Acceso 15 de diciembre 2020].
141. Johnson CC, Peace S, Npcr CDC, Lewis J. Multiple Primary and Histology Coding Rules Project Roster Multiple Primary and Histology Coding Rules Project. 2007:345-348.
142. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin K (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD.
143. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) <https://redecn.org/es>.
144. Galceran J, Carulla M, Bigorra J, et al. El cáncer a Tarragona 2012-2014 i les seves projeccions. Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer. Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Reus; 2020.
145. Lopez de Munain A, Audicana C. Càncer en la Comunidad Autonoma de Euskadi 2001-2017. Registro de Càncer de Euskadi. Registro de Mortalidad de Euskadi. 2019. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Mayo. <http://www.euskadi.eus/informacion/registros-de-cancer/web01-a3regepi/es> [Acceso 15 de febrero 2021].
146. Vilardell L, Franch P, Marcos-Gragera R. Curso de codificación y registro de las neoplasias uroteliales. Talavera de la Reina 12–13 de noviembre de 2012. Curso formación REDECAN. [https://redecn.org/redecn.org/es/Clasificacion\\_y\\_codificacion\\_de\\_las\\_neoplasias\\_uroteliales71bd.pdf?file=743&area=212](https://redecn.org/redecn.org/es/Clasificacion_y_codificacion_de_las_neoplasias_uroteliales71bd.pdf?file=743&area=212) [Acceso 15 de diciembre 2020].

147. Registro Poblacional de Cáncer de Canarias – Datos de incidencia. <https://www3.gobiernodecanarias.org>. [Acceso 15 de febrero 2021].
148. Alemán Herrera, A and Rojas Martín M. Servicio de Epidemiología y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Registro poblacional del cáncer de Canarias. Estudio de incidencia del cáncer de Canarias 2018. Febrero,2019.
149. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII. IARC Scientific Publications No 143. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France; 1997.
150. Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M, Malats N, Real FX, Garcia-Closas M, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Sala M, Lloreta J, Tardón A, Rothman N, Silverman DT. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Jul;15(7):1348-54. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0021. Erratum in: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Aug;15(8):1568. PMID: 16835335.
151. Costet N, Villanueva CM, Jaakkola JJ, Kogevinas M, Cantor KP, King WD, Lynch CF, Nieuwenhuijsen MJ, Cordier S. Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies. *Occup Environ Med.* 2011 May;68(5):379-85. doi: 10.1136/oem.2010.062703. Epub 2011 Mar 9. PMID: 21389011.
152. Bonfill X, Martínez-Zapata MJ, Vernooij RWM, Sánchez MJ, Suárez-Varela MM, De la Cruz J, Empananza JI, Ferrer M, Pijoan JI, Palou J, Schmidt S, Madrid E, Abraira V, Zamora J; EMPARO-CU study group. Clinical interval and diagnostic characteristics in a cohort of bladder cancer patients in Spain: a multicenter observational study. *BMC Res Notes.* 2017 Dec 7;10(1):708. doi: 10.1186/s13104-017-3024-8. PMID: 29212556; PMCID: PMC5719559.
153. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
154. La Rochelle J, Kamat A, Grossman HB, Pantuck A. Chemoprevention of bladder cancer. *BJU Int.* 2008 Nov;102(9 Pt B):1274-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07970.x. PMID: 19035892.
155. Sui X, Lei L, Chen L, Xie T, Li X. Inflammatory microenvironment in the initiation and progression of bladder cancer. *Oncotarget.* 2017 Oct 6;8(54):93279-93294. doi: 10.18632/oncotarget.21565. PMID: 29190997; PMCID: PMC5696263.

156. Liu X, Wu Y, Zhou Z, Huang M, Deng W, Wang Y, Zhou X, Chen L, Li Y, Zeng T, Wang G, Fu B. Celecoxib inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer via the miRNA-145/TGFBR2/Smad3 axis. *Int J Mol Med*. 2019 Aug;44(2):683-693. doi: 10.3892/ijmm.2019.4241. Epub 2019 Jun 12. PMID: 31198976; PMCID: PMC6605707.
157. Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS, Schned A, Andrew AS, Heaney J, Kelsey KT, Karagas MR. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol*. 2007 Aug 10;7:13. doi: 10.1186/1471-2490-7-13. PMID: 17692123; PMCID: PMC2018698.
158. Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant*. 1999 Dec;14(12):2892-7. doi: 10.1093/ndt/14.12.2892. PMID: 10570093.
159. Badawi AF, Habib SL, Mohammed MA, Abadi AA, Michael MS. Influence of cigarette smoking on prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-2 gene expression in human urinary bladder cancer. *Cancer Invest*. 2002;20(5-6):651-6. doi: 10.1081/cnv-120002490. PMID: 12197220.
160. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Salud 2017. Asistencia sanitaria. Cifras absolutas. Modalidad de la cobertura sanitaria (Exclusiva). [www.ine.es](http://www.ine.es). [Acceso 6 de junio 2020].

**Anexo 1. Documentos de aceptación del CEIC y de conformidad de la Dirección del Centro.**

FUNDACIÓ ASSISTENCIAL MÚTUA TERRASSA  
CEIm



MútuaTerrassa

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dr. Jordi Nicolás Picó.  
Presidente del Comité Etico de Investigación con Medicamentos de:  
FUNDACIÓ ASSISTENCIAL MÚTUA TERRASSA

**CERTIFICA:**

Que este Comité ha evaluado en la reunión del día 18 de julio de 2018 (Acta 07/2018) el estudio "Caracterización epidemiológica del cáncer de vejiga en el Vallés Occidental-Oeste".

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Y este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitari Mútua Terrassa por el Dr. Josep Maria Caballero Giné como investigador principal.

Lo que firmo en Terrassa a 18 de julio de 2018.

Firmado:  
Dr. Jordi Nicolás  
Presidente del CEIm



## CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Doña Rosa Asbert Sagasti, Directora Médica Asistencial de Mútua Terrassa,  
vista la autorización del Comité Ético de Investigación con Medicamentos

### CERTIFICA:

Que conoce el estudio titulado "Caracterización epidemiológica del cáncer de vejiga en el Vallés Occidental-Oeste".

Cuyo investigador principal es el Dr. Josep Maria Caballero Giné

Y que acepta la realización de dicho estudio en este Centro.

Lo que firmo en Terrassa a 18 de julio de 2018

Firmado:

Dra. Rosa Asbert Sagasti

## **Anexo 2. Hoja de información al paciente.**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

#### **TÍTULO DEL ESTUDIO:**

**CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL CÁNCER DE VEJIGA EN EL VALLÈS OCCIDENTAL OESTE.**

**PROMOTOR: Dr. José María Caballero Giné.**

**COORDINADOR DEL ESTUDIO: Dr. José María Caballero Giné. Jefe de Servicio de Urología. Hospital Mútua de Terrassa. Teléfono 937365000**

**INVESTIGADOR**

**COLABORADOR:.....**

**CENTRO:.....**

**..**

#### **INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

La inclusión en este estudio no supone ningún riesgo especial ni adicional. Puede ser que se le haya invitado a participar porque usted padezca o haya padecido un cáncer de vejiga, o bien que usted este sano, pero sus datos personales nos sirvan para comparar con los que sí lo han padecido.

El cáncer de vejiga es el más común de los que afectan al aparato urinario. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo del cáncer de vejiga están relacionados con la predisposición genética, y la exposición a determinados agentes externos como el tabaco. Cada factor de riesgo puede influir de forma diferente en la aparición o no de un cáncer de vejiga.



El único estudio epidemiológico existente sobre el cáncer de vejiga en el Vallès Occidental se realizó en 1992-1994 y muestra una incidencia muy superior a la objetivada en cualquier otra área de España. Inicialmente se relacionó no solo con el tabaco, sino también con la industria textil, muy abundante en esta área. Desconocemos como ha variado la incidencia de cáncer de vejiga en nuestra zona, pero presumiblemente sigue siendo alta, probablemente en relación a la exposición a otros agentes cancerígenos, que podrían estar vinculados con la industria existente actualmente en el Vallès Occidental, pero no con la industria textil prácticamente desaparecida en los años 70.

El conocimiento de las características epidemiológicas del cáncer de vejiga es importante no solo para planificar la atención médica de esta costosa enfermedad, sino también para poder mejorar su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Gracias a este estudio, podremos conocer con mayor detalle los factores de riesgo y las características del cáncer de vejiga en nuestra población.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Debido a que se trata de un estudio observacional, en el que solo obtenemos los datos del paciente no se esperan beneficios ni riesgos distintos a la no participación del estudio. No obstante los resultados del estudio permitirán ampliar los conocimientos los factores de riesgo y las características del cáncer de vejiga en nuestra población.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos recogidos en este estudio se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto, ni tampoco compensación económica.

#### **OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos del estudio.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio. Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene alguna duda o desea mayor información puede contactar con el investigador principal de su centro.

Muchas gracias por su colaboración.

### Anexo 3.- Hoja de recogida de datos

## EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE VEJIGA EN EL VALLÈS OCCIDENTAL OESTE

| PACIENTE |         |
|----------|---------|
|          | CONTROL |
|          | CASO    |

|                         |  |                            |  |               |       |       |
|-------------------------|--|----------------------------|--|---------------|-------|-------|
| Iniciales paciente      |  | NHC                        |  | F Nacimiento  | /     | /     |
| Domicilio               |  |                            |  |               |       |       |
| Población               |  | CP                         |  | Sexo          | Varón | Mujer |
| TALLA (cm)              |  | PESO (kg)                  |  | ETNIA         |       |       |
| Hospital Mútua Terrassa |  | Consorti Sanitari Terrassa |  | Otro hospital |       |       |

|   |   |  |
|---|---|--|
| S | N | <b>ANTECEDENTES FAMILIARES DE PRIMER GRADO DE CÁNCER DE VEJIGA</b> |
|---|---|--|

| FACTORES DE RIESGO      |   | FECHA DE INICIO SI/NO | CANTIDAD              | AÑOS |
|-------------------------|---|-----------------------|-----------------------|------|
| TABACO rubio            | S |                       | No de cigarrillos/día |      |
|                         | N |                       |                       |      |
| TABACO negro            | S |                       | No de cigarrillos/día |      |
|                         | N |                       |                       |      |
| CAFÉ cafeinado          | S |                       | Nº cafés/día          |      |
|                         | N |                       |                       |      |
| CAFÉ descafeinado       | S |                       | Nº cafés/día          |      |
|                         | N |                       |                       |      |
| ALCOHOL                 | S |                       | Gramos OH/día         |      |
|                         | N |                       |                       |      |
| INGESTA AGUA GRIFO      | S |                       | cc/día                |      |
| CONSUMO GRASAS ANIMALES | S |                       | Raciones/semana       |      |
| CONSUMO ANALGÉSICOS     | S |                       | Comp/semana           |      |
|                         |   |                       |                       |      |

| PROFESIÓN |   |                         |   |   |  |   |       |                            |   |  |  |       |   |                          |  |  |       |   |   |
|-----------|---|-------------------------|---|---|--|---|-------|----------------------------|---|--|--|-------|---|--------------------------|--|--|-------|---|---|
| S         | N | <b>Jubilado</b>         |   |   |  | S | N     | <b>Asbesto-amianto</b>     |   |  |  | S     | N | <b>Construcción</b>      |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Ama de casa</b>      |   |   |  | S | N     | <b>Imprenta</b>            |   |  |  | S     | N | <b>Electricidad</b>      |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Camionero</b>        |   |   |  | S | N     | <b>Oficina-administrac</b> |   |  |  | S     | N | <b>Alimentos/bebidas</b> |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Pintor</b>           |   |   |  | S | N     | <b>Agricultura</b>         |   |  |  | S     | N | <b>Bomberos</b>          |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Caucho/plásticos</b> |   |   |  | S | N     | <b>Lavandería</b>          |   |  |  | S     | N | <b>Metalurgia</b>        |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Ventas</b>           |   |   |  | S | N     | <b>Profesores</b>          |   |  |  | S     | N | <b>Trabajador tabaco</b> |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Camarero</b>         |   |   |  | S | N     | <b>Soldador</b>            |   |  |  | S     | N | <b>Química</b>           |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Área Salud</b>       |   |   |  | S | N     | <b>Controladores</b>       |   |  |  | S     | N | <b>Minería</b>           |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |
| S         | N | <b>Peluquería</b>       |   |   |  | S | N     | <b>Industria tintes</b>    |   |  |  | S     | N | <b>Otros: .....</b>      |  |  |       |   |   |
|           |   | Desde                   | / | / |  |   | Desde | /                          | / |  |  | Desde | / | /                        |  |  | Hasta | / | / |

| PACIENTE CASO |       | TRATAMIENTO |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
|---------------|-------|-------------|---|--------|---|---------------------|---|----|---|----|---|--------|-----------|-----|-------------------|-------------------------|----|---|
|               | Fecha | RTU         |   | RE-RTU |   | CISTECTOMIA RADICAL |   |    |   |    |   |        |           | RTP | QMT endovesical   |                         |    |   |
|               |       | DE          | C | DE     | C | UI                  |   | VO |   | UC |   | QMT a. | QMT neoa. |     | Inm. (MMC /otros) | Neoad (MMC, BCG, otros) |    |   |
|               |       |             |   |        |   | DE                  | C | DE | C | DE | C |        |           |     |                   |                         | DE | C |
| <b>NUEVO</b>  | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
| 1ºrecidiva    | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
| 2ºrecidiva    | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
| 3ºrecidiva    | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
| 4ºrecidiva    | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |
| 5ºrecidiva    | / /   |             |   |        |   |                     |   |    |   |    |   |        |           |     |                   |                         |    |   |

UI : ureteroileostomia; VO : vejiga ortotópica; UC urostomía cutánea;DE: días estancia

C: complicaciones (GI, GIIa, GIIb, GIII, GIV)

## **ARTÍCULOS**

## Research Article

# Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain

José M. Caballero <sup>1,2</sup>, Meritxell Pérez-Márquez <sup>3</sup>, José M. Gili,<sup>1</sup> Juan C. Pereira,<sup>1</sup> Alba Gomáriz,<sup>1</sup> Carlos Castillo,<sup>1</sup> and Montserrat Martín-Baranera <sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Paediatrics, Obstetrics & Gynaecology and Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola Del Vallès, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Urology, Consorci Sanitari de Terrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Department of Clinical Epidemiology, Consorci Sanitari Integral, Hospitalet de Llobregat, Catalonia, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to José M. Caballero; [jcaballero@mutuaterrassa.es](mailto:jcaballero@mutuaterrassa.es)

Received 28 February 2022; Revised 14 June 2022; Accepted 17 June 2022; Published 7 July 2022

Academic Editor: Yong-He Han

Copyright © 2022 José M. Caballero et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Background.** Bladder cancer (BC) is the most common of those affecting the urinary tract, and a significant proportion of the cases are attributable to tobacco use as well as occupational and environmental factors. **Objective.** The aim of this study is to estimate the current incidence of BC in an industrialized area in northeastern Spain and to analyze its time trends over three decades from an ecological perspective. **Methods.** Patients diagnosed with histologically confirmed primary BC, during 2018–2019, in an area in northeastern Spain (430,883 inhabitants) were included. Crude and age-standardized incidence rates were estimated per 100,000 person-years based on the number of individuals getting their first diagnosis. An exploratory time trend analysis was carried out to describe the evolution in tobacco use and occupational or environmental risk factors and the incidence of BC in the same area from the 1990s. **Results.** 295 patients were included (age  $72.5 \pm 10.3$  years; 89.8% men). The crude rate was 62.6 (95% CI: 51.9–73.2) for men and 6.8 (95% CI: 3.4–10.3) for women. The annual rate adjusted to the European Standard Population was 85.3 (95% CI: 75.0–95.5) for men and 7.0 (95% CI: 4.5–9.5) for women. From 1994 to 2018, the prevalence of smokers decreased in men (42.3% to 30.9%) as well as in the active population working in the industry (44.36% to 22.59%). Nevertheless, the car fleet, especially diesel, has increased considerably. The annual mean concentrations of air (PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub>, and NO<sub>2</sub>) and water (nitrates, arsenic, trihalomethanes) pollutants were within the regulatory limit values, but not the maximum levels. **Conclusions.** The incidence of BC is one of the highest in men but not in women, despite the decrease in tobacco use and industrial activity (perhaps related to high latency after carcinogen exposure cessation) and despite the control of environmental pollution (the maximum regulatory limit probably needs to be lowered). Finally, a similar exposure to the carcinogen would result in a gender-specific differential incidence.

## 1. Introduction

Bladder cancer (BC) is the most common of those affecting the urinary tract, and the tenth most common cancer in the world, accounting for 3% of all new annual cancer diagnoses. It is four times more frequent in men than in women [1–3]. BC is typical of industrialized areas, being three times more frequent in wealthy areas than in emerging ones, although the highest mortality rates occur in developing countries

[4–6]. The highest incidences of BC are observed in Southern Europe, Western Europe, and North America [1–3]. In Spain, in the early 1990s, the crude annual rate of new BC diagnoses was 41.2 per 100,000 men and 6.5 per 100,000 women; when adjusted by age, according to the European Standard Population, the figures were 40.2 in men and 4.8 in women, and according to the World Standard Population, 27.1 and 2.8, respectively [4, 5]. In the Spanish cancer registry, in 2018, the estimated crude incidence of BC

increased to 65.0 for men and 14.7 for women; when adjusted, European and World age-standardized incidence rates were 70.2 in men and 12.5 in women and 27.5 and 5.6, respectively [6].

Previous studies in this industrialized area of the northeast of Spain, Vallès Occidental, demonstrated a high incidence of BC in men: data from 1992 to 1994 showed an annual crude rate for men and women of 44.1 and 6.2 cases per 100,000 person-year, respectively, and an annual incidence adjusted for age to the European Standard Population of 52.2 and 5.4 cases, respectively, per 100,000 person-year [7, 8]. There is no recent study on the incidence of BC in this area, although indirect data suggest that it might be much higher.

Tobacco smoking is the most well-established risk factor for BC, causing 50–65% of male cases and 20–30% of female cases [9]. Occupational exposure is the second most important risk factor for BC. A recent meta-analysis [10] shows that the profile of at-risk occupations has changed over time and may differ for BC incidence. Work-related cases account for 5–25% of all BC cases in men [9–12] due to occupational exposure to carcinogens: aromatic amines in dyestuff manufacture and rubber and other industries are specific agents in the workplace, which have been unequivocally associated with BC. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in aluminum process workers and other industries has also been clearly associated with BC. Exposure to industrial oils/cutting fluids, diesel engine exhaust, paints, dyes, chlorinated hydrocarbon solvents, and metals has shown an association with an increased risk in painters, machinists, and other metal workers, workers in the textile industry, printers, hairdressers, dry cleaners, and transport workers [10, 11]. Painters are exposed to solvents and other paint components through inhalation and dermal contact. Thousands of chemical compounds are used in painting products such as pigments, extenders, binders, solvents (toluene, xylene, aliphatic compounds, ketones, alcohols, esters, and glycol ethers), and additives. Hairdressers are exposed to hair dyes and brilliantine (including aromatic amines) and many other compounds such as volatile solvents, propellants, and aerosols, mostly through skin absorption rather than inhalation. However, cohort studies indicated an increased risk for BC among male hairdressers but not among female hairdressers [11].

Moreover, several reports have demonstrated the effects of environmental pollution on BC risk, particularly in water and food supply and arsenic pollution [12–17]. The water contaminants include inorganic arsenic disinfection byproducts that form during water treatment (trihalomethanes) and nitrate [14–16]. Various components of air pollution, including diesel exhaust and polycyclic aromatic hydrocarbons from vehicles and industries, have been shown to contribute to BC [11, 18]. Although it is increasingly evident that there is a genetic susceptibility to BC, its incidence patterns and trends depend on changes in smoking behavior and shifting occupational and environmental regulations.

In the last 30 years, the surgical activity data regarding BC in our area of the northeast of Spain (Vallès Occidental)

made us hypothesize that the incidence of BC continued to be among the highest in the world. Since there are no new incidence studies since the 1990s, this study aims to estimate the current incidence of BC cases in the Vallès Occidental healthcare area. Furthermore, as an exploratory objective, time trends over three decades in smoking, occupational, and environmental factors will be described for the same area.

## 2. Materials and Methods

West Vallès Occidental is a highly industrialized and urbanized healthcare area in Catalonia (northeastern Spain) with 430,883 inhabitants (211,784 men and 219,099 women) [19]; public healthcare services rely on two centers, the Hospital Universitari Mútua de Terrassa and the Consorci Sanitari de Terrassa.

From January 1<sup>st</sup>, 2018 to December 31<sup>st</sup>, 2019, all patients admitted in these two hospitals, diagnosed with primary urothelial BC, with histological confirmation, were included in the study. Exclusion criteria were applied for those cases with nonurothelial BC, with a recurrence of a previously diagnosed BC, and for those who were not residents of the study area. Demographic data (age and gender) were recorded. A search was also carried out in the database of the Statistical Institute of Catalonia (IDESCAT) focusing on the habit of smoking, occupation, and environmental pollution in our area in the last 25 years [19].

One of its most important sources of emissions is road traffic, either from the combustion of engines, such as friction and wear of brakes and tires, although they may also be related to other processes in the industrial sector, the agricultural and livestock sector, sector construction, and even within the domestic and service sphere. The Air Quality Index (AQI) is a synthetic indicator prepared from the emission data of the four main primary pollutants for which the current legislation sets the maximum levels: nitrogen oxide (NO<sub>x</sub>), particles smaller than 10 microns (PM<sub>10</sub>), particles smaller than 2.5 microns (PM<sub>2.5</sub>), and ozone (O<sub>3</sub>). Air pollutants are generally measured in micrograms per cubic meter of air ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). This parameter can take values between -100 (worst quality) and 100 (best quality) [19]. Finally, waters affected by or at risk of contamination include fresh surface water and groundwater that have or may have an excess concentration of nitrates or inorganic arsenic [19–22]. Moreover, although drinking water disinfection is essential for public health, trihalomethanes (THM) are formed at the highest concentrations after chlorination. Total THM concentrations representing the sum of chloroform, bromodichloromethane, dibromochloromethane, and bromoform are the only disinfection byproducts regulated in the European Union (EU) [16, 23]. The maximum regulatory level set by the EU and the World Health Organization (WHO) for each pollutant has changed over the years (Table 1).

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitari Mútua de Terrassa and conformed to the principles of the Declaration of Helsinki.

TABLE 1: Evolution of the maximum regulatory level set by the European Union (EU) and the World Health Organization (WHO) for each pollutant.

| Pollutant                           |                                    | Regulatory level EU      |                          | Regulatory level WHO      |                           |
|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Air concentration                   |                                    | (EU, 1999)* <sup>1</sup> | (EU, 2008)* <sup>2</sup> | (WHO, 2006) <sup>#1</sup> | (WHO, 2021) <sup>#2</sup> |
| PM <sub>2.5</sub> µg/m <sup>3</sup> | Annual 24-hour <sup>a</sup>        | 25                       | 20                       | 10                        | 5                         |
| PM <sub>10</sub> µg/m <sup>3</sup>  | Annual 24-hour <sup>a</sup>        | 40                       | 40                       | 20                        | 15                        |
|                                     |                                    | 50 <sup>C</sup>          |                          | 50                        | 45                        |
| NO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>   | Annual 1-hour 24-hour <sup>a</sup> | 40                       | 40                       | 40                        | 10                        |
|                                     |                                    | 200                      |                          | 200                       |                           |
| O <sub>3</sub> µg/m <sup>3</sup>    | Annual 8-hour <sup>b</sup>         |                          |                          |                           | 25                        |
|                                     |                                    | 120* <sup>3</sup>        | 120                      | 100                       | 60                        |
| Water concentration                 |                                    | (EU, 1998)* <sup>4</sup> | (EU, 2020)* <sup>5</sup> | (WHO, 2008) <sup>#3</sup> | (WHO, 2017) <sup>#4</sup> |
| Arsenic µg/L                        | Annual                             | 10                       | 10                       | 10                        | 10                        |
| Nitrate mg/L                        | Annual                             | 50                       | 50                       | 50                        | 50                        |
| Trihalomethanes total µg/L          | Annual                             | 100                      | 100                      | 100                       | 100                       |

EU = European Union; WHO = World Health Organization.<sup>a</sup>99<sup>th</sup> percentile (i.e., 3-4 exceedance days per year).<sup>b</sup>Average of daily maximum 8-hour mean concentration. <sup>c</sup>Not to be exceeded more than 35 times a calendar year × \*<sup>1</sup> Council Directive 1999/30/EC of 22 April, 1999, relating to limit values for sulfur dioxide, nitrogen dioxide, and oxides of nitrogen, particulate matter, and lead in ambient air. \*<sup>2</sup>Directive 2008/50/EC of the European Parliament and of the Council of 21 May 2008 on ambient air quality and cleaner air for Europe. (OJ L 152, 11.6.2008, pp. 1–44) \*<sup>3</sup>Directive 2002/3/EC of the European Parliament and of the Council of 12 February 2002 relating to ozone in ambient air. \*<sup>4</sup>Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption \*<sup>5</sup>Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2020 on the quality of water intended for human consumption (recast). <sup>#1</sup>WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. Geneva: World Health Organization; 2006. <sup>#2</sup>WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide, and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021. <sup>#3</sup>Guidelines for drinking water quality (electronic resource): incorporating the 1st and 2nd addenda, Vol.1, recommendations. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: World Health Organization; 2008. <sup>#4</sup>Guidelines for drinking water quality: the fourth edition incorporating the first addendum. Geneva: World Health Organization; 2017.

Statistical analysis was carried out using the SPSS package for Mac, version 21. The annual crude incidence was estimated based on the number of cases registered during the years 2018–2019 at both participating hospitals. For age and gender groups, specific incidence rates were calculated using the 2019 municipal data from IDESCAT as denominators [19]. The direct method was applied to adjust rates for age and gender, using as references the European Standard Population of 2013 [24] and the World Standard Population [25].

### 3. Results

**3.1. Incidence.** The incidence results have previously been published in a preprint [26]. A total number of 295 patients with primary BC were registered during the years 2018 and 2019: 155 cases (52.5%) at the Hospital Universitari Mútua de Terrassa and 140 cases (47.4%) at the Consorci Sanitari de Terrassa. The annual global incidence per 100,000 person-year was 34.2 cases (95%CI: 30.3–38.1); 62.6 cases (95%CI: 51.9–73.2) in men and 6.8 cases (95%CI: 3.4–10.3) in women. The annual rate adjusted to the European Standard Population was 41.2 (95% CI: 36.5, 45.9) and to the World Standard Population was 15.9 (95% CI: 13.0–17.8). When analyzed by gender, the annual incidence adjusted to the European Standard Population was 85.3 (95% CI: 75.0–95.5) in men and 7.0 cases (95% CI: 4.5–9.5) in women, and 31.7 (95% CI: 27.9–35.5) and 2.9 (95% CI: 1.8–3.9), respectively, when adjusted to the World Standard Population.

The number of BC cases in 2018 and their crude and adjusted rates in our area under study (West Vallès

Occidental) compared to several European countries are presented in Table 2 [6, 27]. The crude annual incidence in our area was very high in men (62.6), this indicator being similar to the one in Spain (65.0), but becoming higher when adjusted to the European Standard Population (85.3 vs 70.2) or the World Standard Population (31.7 vs 27.5) [6, 27].

The incidence rate in men adjusted to the World Standard Population in our area under study was much higher than that in other areas of the world and ranked third, after Greece and Lebanon when compared to the countries with the highest BC incidence rates in men [28]. On the other hand, in women, in 2018, the incidence rate adjusted to the World Standard Population was the lowest when compared to the countries with the highest incidence in men [28]. In our area of the northeast of Spain, the incidence of BC in men, adjusted to the European Standard Population, ranks second after Greece among the European countries, with a much lower incidence in women (Table 2) [6, 27].

**3.2. Demographic Data.** The mean age was 72.5 years (SD = 10.4; range 30–91 years), and 89.8% were male, with no statistically significant differences in the mean age between genders. According to the age distribution, 77.3% of the patients were over 65 years (78.1% of men and 70.0% of women). BC was rare at younger ages, since only 6 patients (2.0%) were under 50 years. The highest crude annual incidence rate was observed in the 80–84 years age group for the entire sample; in the 75–79 age group for men, and the 85 to 89 age group for women (Table 3) [19].



TABLE 2: Number of cases and estimated incidence of bladder cancer, crude and age adjusted to the European Standard Population and the World Standard Population, in European countries in 2018, compared to the study area.

| Countries                         | Men     |      |      |                 | Women  |      |      |                 |
|-----------------------------------|---------|------|------|-----------------|--------|------|------|-----------------|
|                                   | N       | CR   | AIe  | AI <sub>m</sub> | N      | CR   | AIe  | AI <sub>m</sub> |
| Germany                           | 27,812  | 68.6 | 66.6 | 26.4            | 7,926  | 19.0 | 15.1 | 6.3             |
| Austria                           | 984     | 22.9 | 25.1 | 9.9             | 370    | 8.3  | 7.3  | 3.0             |
| Belgium                           | 3,503   | 61.7 | 70.2 | 27.7            | 955    | 16.4 | 15.1 | 6.4             |
| Bulgaria                          | 1,448   | 42.3 | 44.5 | 20.8            | 438    | 12.1 | 10.3 | 4.9             |
| Cyprus                            | 121     | 20.3 | 30.2 | 12.4            | 43     | 7.2  | 9.0  | 3.9             |
| Croatia                           | 994     | 49.5 | 55.5 | 23.4            | 346    | 16.0 | 13.7 | 6.1             |
| Denmark                           | 1,954   | 68.3 | 74.4 | 29.3            | 570    | 19.7 | 18.6 | 7.7             |
| Slovakia                          | 842     | 31.8 | 45.7 | 18.5            | 324    | 11.6 | 12.0 | 5.2             |
| Slovenia                          | 388     | 37.5 | 42.1 | 16.9            | 137    | 13.1 | 11.3 | 5.0             |
| Spain                             | 14,793  | 65.0 | 70.2 | 27.5            | 3,475  | 14.7 | 12.5 | 5.6             |
| Estonia                           | 201     | 32.8 | 42.4 | 16.7            | 78     | 11.2 | 9.1  | 3.9             |
| Finland                           | 947     | 34.6 | 36.9 | 14.0            | 245    | 8.7  | 7.3  | 2.8             |
| France                            | 13,408  | 41.8 | 45.6 | 17.2            | 2,874  | 8.7  | 7.3  | 2.7             |
| Greece                            | 5,106   | 93.1 | 95.1 | 40.4            | 694    | 12.3 | 10.4 | 4.5             |
| Hungary                           | 2,334   | 50.6 | 60.9 | 26.9            | 1,057  | 20.8 | 18.7 | 9.1             |
| Ireland                           | 680     | 28.5 | 41.8 | 15.8            | 260    | 10.7 | 13.5 | 5.5             |
| Iceland                           | 69      | 40.7 | 53.6 | 22.1            | 17     | 10.1 | 11.9 | 5.3             |
| Italy                             | 20,695  | 71.6 | 66.2 | 27.4            | 5,213  | 17.2 | 13.3 | 6.0             |
| Latvia                            | 361     | 40.7 | 51.3 | 21.1            | 167    | 16.0 | 13.1 | 5.9             |
| Lithuania                         | 425     | 32.1 | 41.3 | 16.3            | 157    | 10.1 | 8.2  | 3.4             |
| Luxembourg                        | 89      | 30.0 | 44.6 | 15.3            | 21     | 7.2  | 8.3  | 2.7             |
| Malta                             | 106     | 48.8 | 54.3 | 21.6            | 27     | 12.6 | 11.6 | 4.6             |
| Norway                            | 1,182   | 43.7 | 55.1 | 20.9            | 371    | 14.0 | 14.8 | 5.9             |
| Netherlands                       | 5,087   | 59.8 | 66.1 | 25.8            | 1,628  | 19.0 | 18.0 | 7.9             |
| Poland                            | 8,197   | 44.5 | 56.8 | 23.7            | 2,686  | 13.6 | 12.9 | 5.8             |
| Portugal                          | 1,765   | 36.2 | 36.0 | 14.6            | 575    | 10.6 | 8.3  | 3.1             |
| United Kingdom                    | 8,826   | 26.9 | 30.6 | 10.8            | 3,392  | 10.1 | 9.6  | 3.6             |
| Czech Republic                    | 2,169   | 41.5 | 49.5 | 19.8            | 774    | 14.3 | 13.1 | 5.2             |
| Rumania                           | 3,051   | 32.2 | 38.5 | 16.9            | 873    | 8.6  | 8.0  | 3.3             |
| Sweden                            | 2,177   | 43.6 | 46.8 | 17.8            | 682    | 13.7 | 12.7 | 5.1             |
| Study area West Vallès Occidental | 133     | 62.6 | 85.3 | 31.7            | 15     | 6.8  | 7.0  | 2.9             |
| EU28                              | 128,463 | 51.4 | 55.4 | 22.0            | 35,987 | 13.8 | 12.1 | 5.1             |
| EU28 + EFTA                       | 131,751 | 51.3 | 55.4 | 22.0            | 36,951 | 13.8 | 12.1 | 5.1             |

N: number of cases. CR: crude incidence rate. AI<sub>m</sub>: incidence adjusted to the World Standard Population. AIe: incidence adjusted to the European Standard Population, 2013 (EU28 + EFTA). All incidence estimations are expressed per 100,000 people year. Sources [6, 27]: ECIS, 2020; REDECAN, 2019.

### 3.3. Time Trends in Risk Factors

**3.3.1. Smoking.** In Catalonia, in 1994, the prevalence of smokers in the population over 15 years of age was 42.3% in men and 20.7% in women. In 2018, the prevalence in men decreased to 30.9, although it was still high in the 35–44 age group (40.3%). However, in 2018, the prevalence of smoking remained in women (20.5%), the highest being between 25 and 34 years (31.6%) [19]. Previous studies showed that 84.9% of BC cases diagnosed during 1993–1995 in the Vallès Occidental had ever smoked [29]. In the current study, 179 of 295 BC cases diagnosed during 2018–2019 were smokers, which represents a decrease to 60.7%.

**3.3.2. Occupational Exposure.** In 1994, 44.36% of the total active population in the Vallès Occidental worked in industries and 48.49% in services. Over the years, the population employed in the industry decreased to 22.59% at the expense of an increase in the population working in services to 72.24% (Figure 1) [19]. In the 1990s, the two industrial

activities with more workers, with a considerable difference over the rest, were those of metallurgy and metal products and that of textiles, clothing, leather, and footwear, but in the following years, both suffered a sharp drop in employment, more accused in the case of the textile that in the one of the metallurgy. Indeed, in the period 2000–2018, the textile industry lost 62.6% of its workforce, while in metallurgy, the decrease was 34.3% [19, 30]. However, in 2017, there were 170 industrial estate zones in the Vallès Occidental, of which 21.5% were created in the period 1991–2000 and 16.9% in the period 2000–2017. This area of northeast Spain, Vallès Occidental, has therefore the largest total area of an industrial zone in Catalonia (4,700 hectares) [19, 30]. Regarding the typology, it should be noted that an important part belongs to the chemical industry and waste management (both represent 29%), followed by the metallurgical industry (18%) and the agri-food industry (10%). Other minority types in the region would be the mineral industry (8%), the one related to the consumption of organic solvents (5%), and the paper, cardboard, and wood derivatives industry (1%) [30].

TABLE 3: The crude incidence rate of BC stratified by age and gender according to the population of West Vallès Occidental in 2018-2019 [19].

|            | Men                      |            |                                       | Women                    |           |                                    |
|------------|--------------------------|------------|---------------------------------------|--------------------------|-----------|------------------------------------|
|            | Population (inhabitants) | N          | CR                                    | Population (inhabitants) | N         | CR                                 |
| 0-4 yrs    | 11,424                   | 0          |                                       | 10,662                   | 0         |                                    |
| 5-9 yrs    | 13,568                   | 0          |                                       | 12,665                   | 0         |                                    |
| 10-14 yrs  | 14,195                   | 0          |                                       | 13,524                   | 0         |                                    |
| 15-19 yrs  | 12,660                   | 0          |                                       | 11,824                   | 0         |                                    |
| 20-24 yrs  | 11,546                   | 0          |                                       | 10,833                   | 0         |                                    |
| 25-29 yrs  | 11,345                   | 0          |                                       | 11,296                   | 0         |                                    |
| 30-34 yrs  | 12,438                   | 1          | 4.02 (95% CI: -7.12-15.16)            | 13,012                   | 0         |                                    |
| 35-39 yrs  | 16,139                   | 0          |                                       | 16,384                   | 0         |                                    |
| 40-44 yrs  | 19,950                   | 2          | 5.01 (95% CI: -4.81-14.84)            | 19,940                   | 0         |                                    |
| 45-49 yrs  | 18,380                   | 3          | 8.16 (95% CI: -4.90-21.22)            | 18,030                   | 0         |                                    |
| 50-54 yrs  | 16,262                   | 6          | 18.45 (95% CI: -2.43-39.32)           | 16,239                   | 4         | 12.32 (95% CI: -4.75-29.38)        |
| 55-59 yrs  | 13,380                   | 18         | 67.26 (95% CI: 23.33-111.20)          | 13,999                   | 1         | 3.57 (95% CI: -6.33-13.47)         |
| 60-64 yrs  | 11,326                   | 25         | 110.37 (95% CI: 49.22-171.52)         | 12,156                   | 3         | 12.34 (95% CI: -7.41-32.09)        |
| <65 yrs    | <b>182,613</b>           | <b>55</b>  | <b>15.06 (95% CI: 9.43-20.69)</b>     | <b>180,564</b>           | <b>8</b>  | <b>2.22 (95% CI: 0.04-4.39)</b>    |
| 65-69 yrs  | 9,174                    | 32         | 174.41 (95% CI: 89.02-259.79)         | 10,193                   | 3         | 14.72 (95% CI: -8.83-38.26)        |
| 70-74 yrs  | 7,757                    | 57         | 367.41 (95% CI: 232.77-502.05)        | 9,171                    | 4         | 21.81 (95% CI: -8.41-52.03)        |
| 75-79 yrs  | 5,058                    | 53         | 523.92 (95% CI: 324.97-722.88)        | 6,428                    | 3         | 23.34 (95% CI: -14.00-60.68)       |
| 80-84 yrs  | 3,654                    | 37         | 506.29 (95% CI: 276.17-736.42)        | 5,651                    | 6         | 53.09 (95% CI: -6.97-113.15)       |
| 85-89 yrs  | 2,515                    | 26         | 516.90 (95% CI: 236.64-797.16)        | 4,396                    | 5         | 56.87 (95% CI: -13.61-127.35)      |
| Mes 90 yrs | 1,013                    | 5          | 246.79 (95% CI: -58.76-552.34)        | 2,696                    | 1         | 18.55 (95% CI: -32.86-69.65)       |
| ≥65 yrs    | <b>29,171</b>            | <b>210</b> | <b>359.95 (95% CI: 291.22-428.67)</b> | <b>38,535</b>            | <b>22</b> | <b>28.55 (95% CI: 11.68-45.41)</b> |
| Total      | <b>211,784</b>           | <b>265</b> | <b>62.56 (95% CI: 51.91-73.21)</b>    | <b>219,099</b>           | <b>30</b> | <b>6.85 (95% CI: 3.38-10.31)</b>   |

N: number of cases of bladder cancer in 2018-2019. CR: crude incidence rate per 100,000 person-years. Yrs: years.

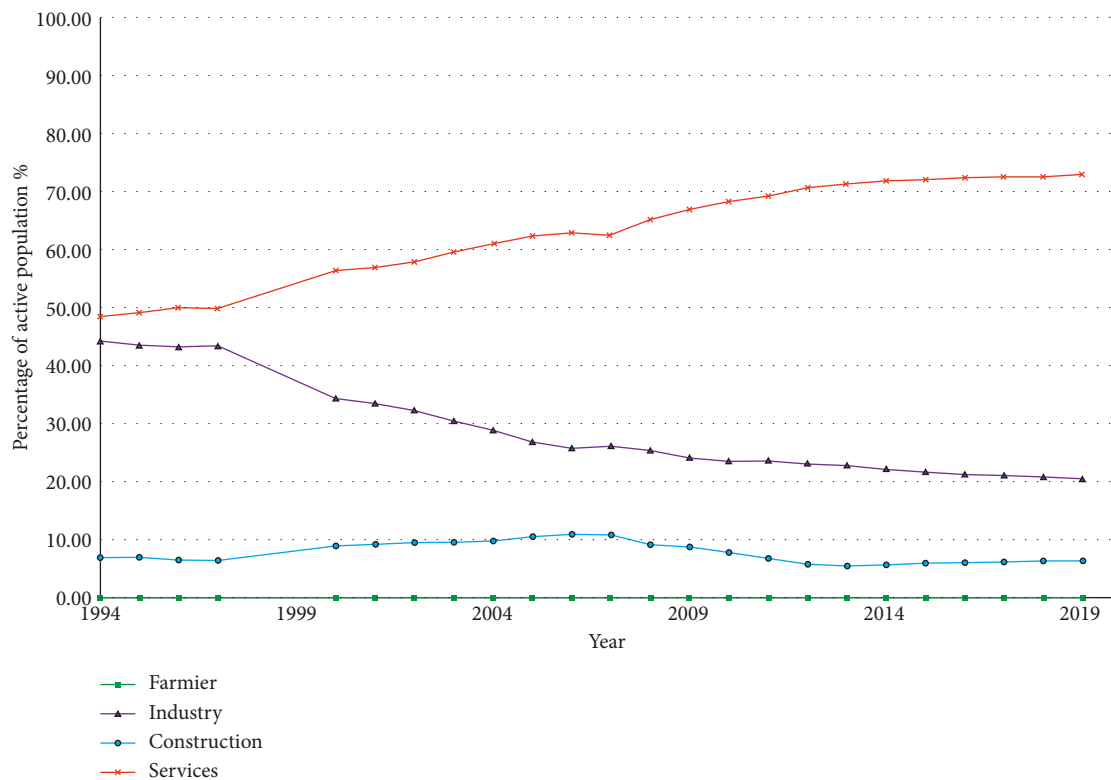


FIGURE 1: Percentage of the population affiliated with the National System of Health by occupational sectors (farming, industry, construction, and services) from 1994 to 2019 in Vallès Occidental [19].

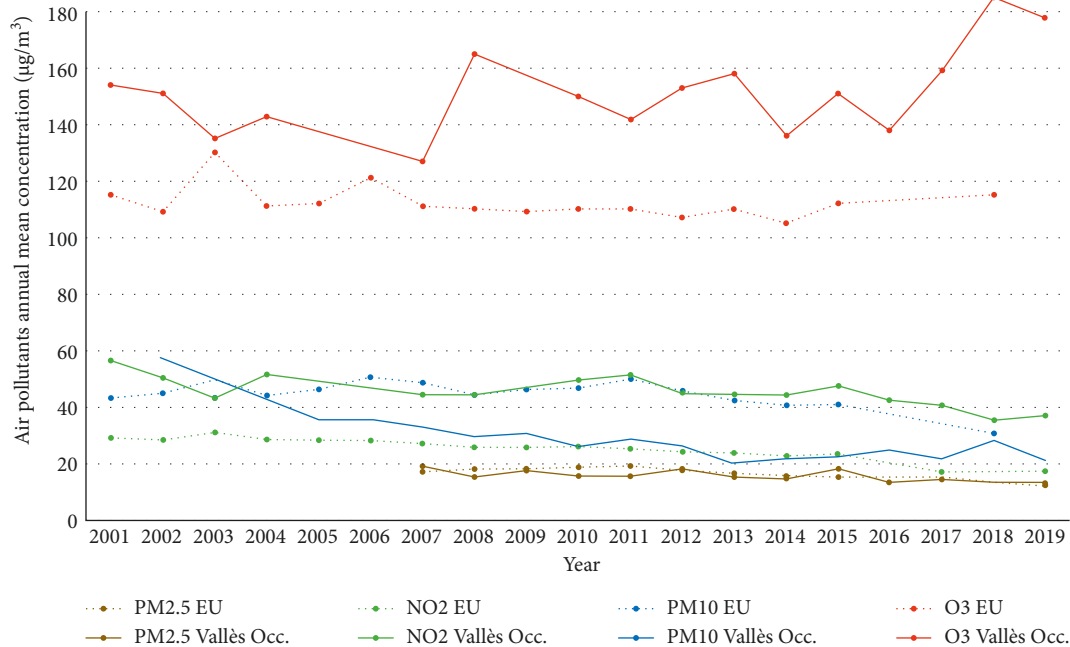


FIGURE 2: Air pollutants' annual mean concentration ( $O_3$ ,  $NO_2$ ,  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ) in West Vallès Occidental and European Union (EU) from 2001 to 2019 ( $PM_{2.5}$  since 2007) [19, 31].

**3.3.3. Environmental Air Carcinogens.** Due to the industrial activity and the large volume of road traffic that circulates every day in and around the municipalities of our study area, this region has levels of  $NO_x$  and particles ( $PM_{10}$  and  $PM_{2.5}$ ) above those recommended by WHO to preserve the health conditions of the population [19].

All types of vehicles have increased in number between 1997 and 2019 [19]. In addition, when analyzing the increase in the number of vehicles between 2010 and 2019 in the Vallès Occidental according to fuel, it has been higher in diesel vehicles (from 268,805 to 298,492) than in gasoline vehicles (from 308,115 to 318,503) [19].

When analyzing the average of the maximum, minimum, and mean values of the AQI of the stations in the Vallès Occidental, from 2001 to 2019, air pollution showed a worsening, especially in the minimum values (from 4.3 in 2001 to  $-71$  in 2019) [19]. When comparing the annual mean urban levels of the four pollutants that determine AQI of the West Vallès occidental (Terrassa and Rubi stations) with the European urban averages, we observed that in the study area, the levels of  $O_3$  and  $NO_2$  were higher while those of  $PM_{2.5}$  were similar and those of  $PM_{10}$ , lower (Figure 2) [31].

In the period 2010–2020, the annual limit value of  $NO_2$  ( $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  by EU and WHO) was exceeded in several stations in the West Vallès Occidental, especially in the capital of the area (Terrassa). For suspended particles ( $PM_{10}$ ), the normative annual limit value ( $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) has never exceeded since 2010, whereas the limit set by the WHO ( $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) has been overstepped at all control stations in the study area. In recent years, although there has been no exceedance of the  $PM_{2.5}$  limit value according to current regulations ( $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  by EU), the value set by the WHO has been exceeded every single year ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) at all stations in the study area [19].

Finally, the annual average  $O_3$  concentration in recent years has been between  $32$  and  $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$  at Vallès Occidental stations. In relation to the 8-hour maximums, the limit values set by the regulations have been exceeded each year currently ( $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) at most stations, and by 2018, at all stations. On the other hand, in relation to health, the value set by the WHO ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) has been exceeded every year at almost all stations [19].

**3.3.4. Environmental Carcinogens in Water.** From the analysis of nitrate concentration of groundwater in the Vallès Occidental (Figure 3), the authors of [21, 22] set the quality standard at  $50 \text{ mg}/\text{L}$ , percentile 50 values range from  $35$  to  $64 \text{ mg}/\text{L}$  and the maximum values detected in each of the annual series were always above  $100 \text{ mg}/\text{L}$ . In general, between  $48.4$  and  $70\%$  of the samples analyzed were above the quality standard ( $50 \text{ mg}/\text{L}$ ), except in 2007 ( $33.3\%$ ) and 2008 ( $17.9\%$ ). The graphs show the evolution of the concentrations with a possible upward trend; in any case, in general terms, no improvement is observed in groundwater quality [21, 22]. For the above, the EU has declared the Vallès Occidental as a vulnerable zone (all those zones draining into waters that are or could be affected by high nitrate levels) [22].

Inorganic arsenic is naturally present at high levels in the groundwater. Drinking water crops irrigated with contaminated water and food prepared with contaminated water are the sources of exposure. The presence of arsenic in groundwater comprises a worldwide problem in the EU, where many countries are affected by elevated arsenic concentrations (i.e., Greece, Hungary, Romania, Croatia, Serbia, Turkey, and Spain) [32]. Data on the arsenic

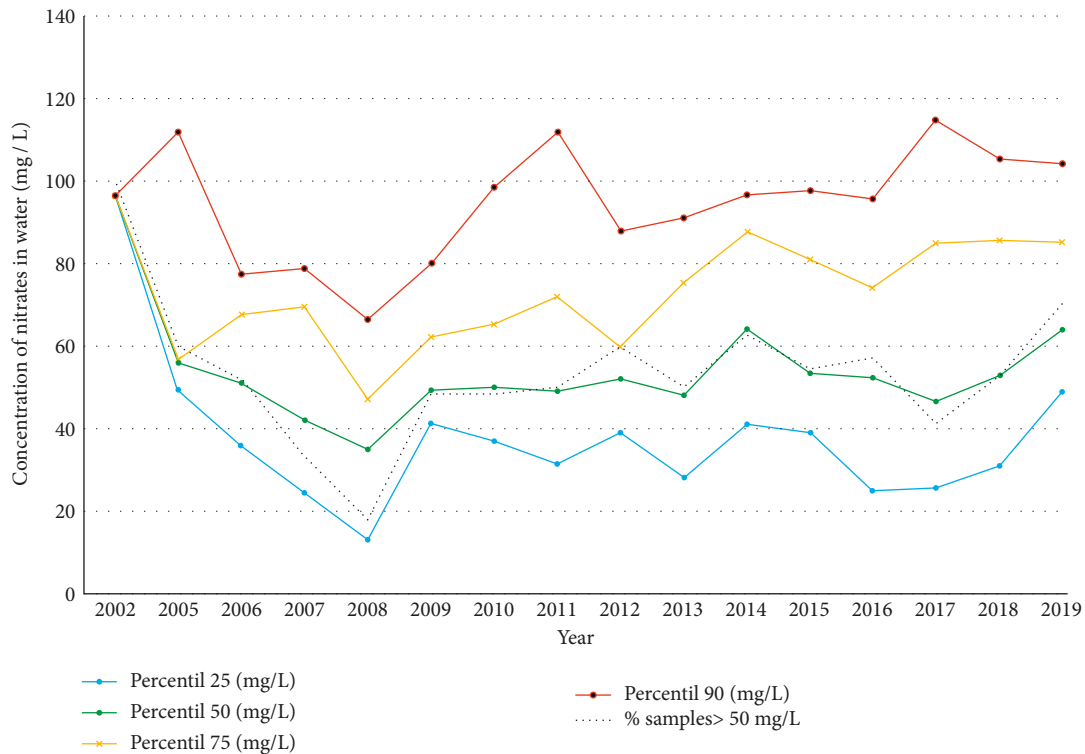


FIGURE 3: Data per year of the analysis of nitrates (mg/l) in the water samples of our sanitary area from 2002 to 2019 [21, 22].

valuation of each of the three water bodies of West Vallès Occidental (Prelitoral Castellar de Vallès, Al.luvials del Vallès, and Ventall al.luvial de Terrassa) were obtained from the information collected in several monitoring points located in each of the water bodies [20]. In the period 2008–2018 (no data for 2012), the mean concentration of arsenic in groundwater in the West Vallès Occidental (annual average samples = 42.5) decreased, but the mean concentration was  $2.66 \mu\text{g/L}$ , which is higher than the mean concentration reported by Spain in the same period ( $0.77 \mu\text{g/L}$ ) (Figure 4) [20, 33]. The percentage of water bodies in a good status for arsenic values was 96.43% (92.18–100%) for West Vallès Occidental vs 99.19% (99.06–99.30%) for Spain [20, 33]. Of a total of 435 samples from the 2008–2018 period in the West Vallès Occidental, there were 23 samples (5.3%) with arsenic levels in the groundwater higher than  $10 \mu\text{g/L}$  (mean =  $23.87 \mu\text{g/L}$ ; range  $15.00$ – $41.00 \mu\text{g/L}$ ) [20].

Furthermore, inorganic arsenic is found mainly in plants because they can absorb arsenic from contaminated soil or water. In Catalonia, the analysis of inorganic arsenic concentrations in 70 types of food between the years 2000 and 2017 shows a very significant reduction, although it is difficult to make comparisons because in studies before 2012, it was calculated by means of an estimate; however, from 2012, it is analyzed particularly: the mean intake of inorganic arsenic in  $\mu\text{g/day}$  in the years 2000, 2005, 2008, 2012, and 2017 was 42.42, 16.90, 27.38, 3.48, and 2.58, respectively. The foods that had the highest concentrations of inorganic arsenic were bread and cereals and their derivatives, but they did not exceed the legal limits. In recent years, the values calculated for various groups of the Catalan population are

found below the established toxicological safety level ( $0.3$ – $8 \mu\text{g/kg/day}$ ); however, the resulting margins of exposure are small and cannot be ruled out a completely certain health risk [34].

THM is a widespread disinfection byproduct in drinking water, and long-term exposure has been consistently associated with increased BC risk. The THM levels in drinking water of 26 countries of the EU in the period 2015–2018 described that the highest mean THM values were observed in Cyprus ( $66.2 \mu\text{g/L}$ ), Malta ( $49.4 \mu\text{g/L}$ ), Ireland ( $47.3 \mu\text{g/L}$ ), Spain ( $28.8 \mu\text{g/L}$ ), and Greece ( $26.3 \mu\text{g/L}$ ). Maximum reported concentrations exceeded the EU regulatory limit for 9 of the 22 countries with available data, including Spain with a maximum value of  $439.0 \mu\text{g/L}$ . The estimated annual BC cases attributable to THM exposure ranged from zero in Denmark to 1,482 in Spain [16]. The annual mean THM level in the waters of West Vallès Occidental in the last three years (2019–2021) was  $33.39 \mu\text{g/L}$ , higher than the levels of Spain, but with a maximum value of  $75.0 \mu\text{g/L}$  [23].

#### 4. Discussion

The incidence of BC in the studied area of the northeast of Spain was very high in men, as reported in previous studies [7, 8]. When considering the crude annual rate, such a figure was similar to the one in Spain for the same period but became higher when adjusting to the European or World Standard Populations [6, 27, 28]. When compared with all European countries, in 2018, the incidence of BC in men, adjusted to the European Standard Population, ranked second after Greece [6, 27] and third after Greece and

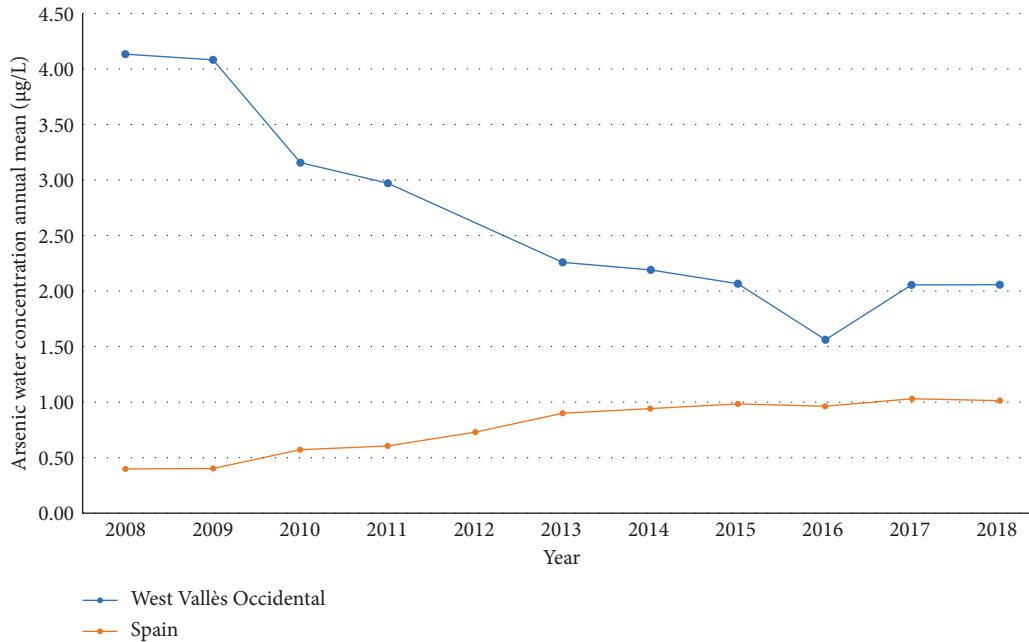


FIGURE 4: The annual mean of arsenic water concentration ( $\mu\text{g/L}$ ) in the groundwater samples of Spain and West Vallès Occidental from 2008 to 2018 [20, 33].

Lebanon when adjusted to the world population [28]. Alternatively, the incidence in women was much lower, ranking the lowest of all European countries whether considering the crude or the adjusted rate (European Standard Population) and was one of the lowest when considering the incidence adjusted to the World Standard Population [4, 5, 7].

According to the previously published incidence of BC in Vallès Occidental during the period 1992–1994, both the crude and age-adjusted annual incidence has risen in both sexes, although the increase in men is notably higher [7, 8]. The high incidence of BC in men, about 25 years later, could be related to a high prevalence in this area of well-known risk factors for BC, such as smoking, residence in industrialized areas, and occupational exposure to certain carcinogenic products [8, 29].

Advanced age and male sex contribute to the development of BC but are clearly nonmodifiable risk factors. Tobacco consumption is a well-established risk factor for BC. Although data on tobacco consumption are not available in Vallès Occidental, the figures obtained for Catalonia can be extrapolated. The fact that between 1994 and 2018, smoking decreased in men and remained unchanged in women points to other risk factors involved in BC. Former smokers have a lower risk of BC compared with current smokers, but findings on the dose-response relationship between years after quitting smoking and the risk of bladder cancer are inconsistent. Recently, the European Association of Urology (EAU) guidelines estimated a 40% reduction in the risk of developing BC within 1–4 years of quitting smoking, increasing to a 60% reduction after 25 years of smoking cessation [9]. However, the relative risk was still 50% increased after 20 years of cessation, although the risk decreased with longer cessation of cigarette smoking, equally in men and women [35].

Occupational exposure is the second most important risk factor for BC and it is likely to occur in occupations in which dyes, rubbers and textiles, paints, leathers, and chemicals are used. From 1994 to 2019, the active population working in the industry in Vallès Occidental has decreased at the expense of the service sector. Although the population working in the industrial sector has decreased, the Vallès Occidental continues to be the most industrialized area of Catalonia. Historically, the high incidence of BC in the Vallès Occidental area was related to the existence of an important textile industry since the mid-19th century. The decline of the textile industry began in the 1970s, becoming marginal at the end of the eighties. In the 1992–1994 studies, when a high incidence was observed, only found some moderate occupational risk in relation to previous and prolonged exposures in the textile industry [8, 29] as a significant percentage of the population had previously worked in this sector without the current security conditions. The EAU guidelines [9] describe that the risk of BC due to occupational exposure to carcinogenic aromatic amines is significantly greater after ten years or more of exposure; the mean latency period usually exceeds 30 years. Population-based studies established the occupational attribution for BC in men to be 7.1%, while no such attribution was discernible for women. Our study shows that more than three decades after the receding of the textile industry, the incidence of BC in men has not decreased, and it is higher than before, especially in patients over 70 years of age. Therefore, although smoking and occupational exposure are the most important risk factors for BC, the decrease in tobacco use in men and the decline of the industrial sector (especially, the textile industry), is not associated with a decrease in the incidence of BC. This may be due in part to the high risk of BC even 30 years after cessation of smoking

or occupational carcinogen exposure, as most BC are diagnosed at an advanced age. Perhaps, it would take more years for smoking and occupational exposure cessation to influence the overall incidence of BC.

Furthermore, there are other factors that can also contribute to the high incidence of BC in Vallès Occidental, which are probably related to groundwater contamination with arsenic and THMs, and less likely with nitrates. First, although the annual arsenic groundwater concentration in this area was lower than  $10\ \mu\text{g/L}$ , from 2008 to 2018, 5.3% of the analyzed samples showed higher levels. A meta-analysis suggests that exposure to  $10\ \mu\text{g/L}$  of arsenic in drinking water may double the risk of bladder cancer, or at the very least, increase it by about 40% [14]. Second, the annual mean THM levels in the waters of West Vallès Occidental in the last three years were  $33.39\ \mu\text{g/L}$ , with a maximum value of  $75.0\ \mu\text{g/L}$ . Although the maximum regulatory limit established is  $100\ \mu\text{g/L}$ , men exposed to annual mean THM levels  $>25\ \mu\text{g/L}$  had a 35% increased BC risk, and those exposed to  $>50\ \mu\text{g/L}$  had a 51% increased risk compared to levels  $<5\ \mu\text{g/L}$  [36]. Finally, the presence of nitrogen compounds (especially nitrates) is the most important problem of diffuse pollution in the groundwater of Catalonia: 50% of groundwater bodies have been declared in poor chemical condition, of which 83% have been diagnosed with excess nitrates. Thus, excess nitrates cause a poor condition in 41% of water bodies underground in Catalonia [21, 22]. Epidemiologic evidence for an association between drinking water nitrate and BC is mixed, but a recent study suggests that nitrate concentrations in drinking water below the current regulatory limit are associated with BC, and these associations may be stronger among those with higher red or processed red meat consumption [15].

In relation to environmental air carcinogens, the AQI has worsened in relation to the minimum values when compared with the European urban averages, apparently at the expense of  $\text{O}_3$  and  $\text{NO}_2$ . The car fleet has increased considerably, mainly at the expense of diesel vehicles, and the pollutants  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{PM}_{2.5}$ , and  $\text{O}_3$  may affect the health of the exposed population of the region. The latter is a secondary pollutant related to nitrogen oxides, which can become problematic at high concentrations and in atmospheric conditions of high solar radiation and low dispersion [19]. Although a recent meta-analysis described that the quality of evidence on the association between air pollutants and bladder cancer was low or very low, the authors of the publication raised their concern about the validity of the conclusions because of the heterogeneity of the study designs. The currently available evidence on the association of BC and air pollution comes mostly from occupational environments, for example, in motor vehicle drivers, who are occupationally exposed to a considerable amount of traffic-related air pollution. However, even if the intensity of air pollution exposure in the general population is considerably lower than for drivers, it is reasonable to suppose that a lifetime exposure to air pollution could be associated with an increased risk of urinary tract cancer in the general population [17]. A growing body of evidence supporting a wide range of acute and chronic effects on health, including BC,

has led WHO to lower the advisory limits for the concentration of air pollutants in 2021.

The mean age of BC diagnosis was similar to the one reported in the other series [7, 37, 38], without differences between both genders. As in the previous study [7], the incidence of this cancer in Vallès Occidental is ten times higher in men than in women, while in the World Population, it is only four times higher. The discrepancy in incidence between genders in different countries has been attributed to differences in the prevalence of tobacco use. Thus, countries like Lebanon, where smoking is culturally prevalent among women, have the highest incidence of BC [1–3]. Other factors that may reduce women's predisposition to BC would be those related to hormonal and genetic factors and lower occupational exposure to carcinogenic products in agriculture, textile, chemical, or construction industries [10–12, 39, 40]. Certain dietary habits such as the consumption of coffee and alcohol, low consumption of fruits and vegetables, and diets rich in red meat and animal proteins are factors possibly implicated in the higher incidence in men than in women [9, 10, 12, 29, 35]. However, other authors consider that the gender difference in BC incidence is independent of the differences in exposure risk, including smoking status [41]. Potential molecular mechanisms include a different metabolism of carcinogens by hepatic enzymes between men and women, resulting in differential exposure of the urothelium to carcinogens. The glutathione-S-transferase M1 and uridine 50-diphosphoglucuronosyltransferase are two of the hepatic enzymes involved in the metabolism of foreign substances; they modulate the exposure of bladder urothelium to carcinogens and therefore influence BC risk. Differences observed between men and women in the expression of these enzymes may result in differences in metabolic processing and consequently, differences in the exposure of the urothelium to carcinogens. According to this hypothesis, similar exposure to a carcinogen would result in a differential gender-specific incidence of BC. In addition, the activity of the sex steroid hormone pathway may play a role in BC development, partly explaining the gender differences: a higher androgen-mediated susceptibility of BC cells to carcinogens and the biologic effects of androgens and estrogens in BC in vitro and in vivo [41].

## 5. Conclusions

The incidence of BC in this industrialized area of north-eastern Spain remains one of the highest in men and one of the lowest in women, both in the EU and in the world, despite the decrease in tobacco use and industrial activity. The annual mean concentrations of air and water pollutants were within the regulatory limit values. However, the maximum levels detected used to be above these limits. A longer latency after cessation of exposure to the carcinogen (tobacco and industry) and a better control of air and water pollution may be needed, which would mean lowering the maximum permissible pollutant limits. Finally, similar exposure to the carcinogen would result in a gender-specific differential incidence. Therefore, a case-control study would

be valuable to identify the risk factors specifically related to BC in this area.

## Data Availability

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

## Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this paper.

## References



- [1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 68, pp. 394–424, 2019.
- [2] J. Ferlay, M. Colombet, I. Soerjomataram et al., "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods," *International Journal of Cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, 2019.
- [3] K. Saginala, A. Barsouk, J. S. Aluru, P. Rawla, S. A. Padala, and A. Barsouk, "Epidemiology of bladder cancer," *Medical sciences (Basel, Switzerland)*, vol. 8, pp. 1–12, 2020.
- [4] "Red Española de Registros de Cáncer (Redecan) (Spanish Network of Cancer Registries)," 2021, <https://redcan.org/es>.
- [5] D. M. Parkin, S. L. Whelan, J. Ferlay, L. Raymond, and J. Young, *Cancer Incidence in Five Continents IARC Scientific Publications*, International Agency for Research on Cancer. Research on cancer, Lyon, France, 1997.
- [6] Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, "Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). [Estimates of the incidence of cancer in Spain," *Spanish cancer registries (REDECAN)*], 2019, <https://redcan.org>.
- [7] G. Urrutia, C. Serra, X. Bonfill, and R. Bastús, "Incidencia del cáncer de vejiga urinaria en un área industrializada de España," *Gaceta Sanitaria*, vol. 16, no. 4, pp. 291–297, 2002.
- [8] C. Serra, *Ocupació i càncer de bufeta urinària al Vallès Occidental. [Occupation and bladder cancer in the Vallès Occidental] [dissertation]*, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Spain, 2002, <http://hdl.handle.net/10803/4587>.
- [9] J. A. Witjes, H. M. Bruins, R. Cathomas et al., "European association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines," *European Urology*, vol. 79, no. 1, pp. 82–104, 2021.
- [10] M. G. Cumberbatch, A. Cox, D. Teare, and J. W. Catto, "Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer," *JAMA Oncology*, vol. 1, no. 9, pp. 1282–1290, 2015.
- [11] Occupational cancers, *Sisko Anttila and Paolo Boffetta*, Springer Nature Switzerland AG, Cham, Switzerland, 2nd edition, 2020.
- [12] M. G. K. Cumberbatch, I. Jubber, P. C. Black et al., "Epidemiology of bladder cancer: a systematic review and contemporary update of risk factors in 2018," *European Urology*, vol. 74, no. 6, pp. 784–795, 2018.
- [13] M. I. Fernández, M. Brausi, P. E. Clark et al., "Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer," *World Journal of Urology*, vol. 37, no. 1, pp. 3–13, 2019.
- [14] N. Saint-Jacques, L. Parker, P. Brown, and T. J. Dummer, "Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence," *Environmental Health*, vol. 13, no. 1, p. 44, 2014.
- [15] K. H. Barry, R. R. Jones, K. P. Cantor et al., M. H. Ward, "Ingested nitrate and nitrite and bladder cancer in northern new england," *Epidemiology*, vol. 31, no. 1, pp. 136–144, 2020.
- [16] I. Evlampidou, L. Font-Ribera, D. Rojas-Rueda et al., "Trihalomethanes in drinking water and bladder cancer burden in the European union," *Environmental Health Perspectives*, vol. 128, no. 1, Article ID 17001, 2020.
- [17] M. J. Zare Sakhvidi, E. Lequy, M. Goldberg, and B. Jacquemin, "Air pollution exposure and bladder, kidney and urinary tract cancer risk: a systematic review," *Environmental Pollution (Amsterdam, Netherlands)*, vol. 267, Article ID 115328, 2020.
- [18] L. Benbrahim-Tallaa, R. A. Baan, Y. Grosse et al., "Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes," *The Lancet Oncology*, vol. 13, no. 7, pp. 663–664, 2012.
- [19] Institut d'Estadística de Catalunya, "[Statistical Institute of Catalonia]," *Generalitat de Catalunya*, 2021, <https://www.idescat.cat>.
- [20] Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Territori i Sostenibilitat. Generalitat de Catalunya, *Estat de les masses d'aigua a Catalunya*, Resultats del programa de seguiment i control (Status of The Water Bodies in Catalonia, 2021), <http://aca-web.gencat.cat/WDMA/>.
- [21] Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Control i Qualitat de l'Aigua, *Avaluació de la problemàtica originada per l'excés de nitrats d'origen agrari en les masses d'aigua subterrània a Catalunya*, [Catalan Water Agency. Department of Water Control and Quality. Assessment of the problems caused by The Excess of Nitrates of Agricultural Origin in the Bodies of Groundwater in Catalonia], Catalan, Spain, 2016.
- [22] Agència Catalana de l'Aigua. Departament de Territori i Sostenibilitat. Generalitat de Catalunya, *Fitxes resum de l'evolució de les concentracions de nitrats a les zones vulnerables de Catalunya*, [Catalan Water Agency. Department of Territory and Sustainability. Government of Catalonia. Summary sheets of the evolution of nitrate concentrations in vulnerable areas of Catalonia], Catalan, Spain, 2020.
- [23] T. Aigua, "Municipal de Terrassa. Ajuntament de Terrassa," *Analítiques de qualitat de l'aigua*, 2021, <https://www.taigua.cat/es/analiticas-de-calidad-del-agua/>.
- [24] Revision of the European Standard Population: Report of Eurostat's Task Force, *Luxembourg*, Publications Office of the European Union, 2013, <https://europa.eu>.
- [25] United Nations World Populations Prospects, *United Nations*, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019, <https://population.un.org/wpp/Download/Standard/Population/>.
- [26] J. M. Caballero, M. Pérez-Márquez, J. M. Gili et al., *Stability Over Time Of High Incidence Bladder Cancer In An Industrialized Area In North-Eastern Spain. A Longitudinal Study In A Region Of 400,000 Inhabitants*, Reserarch Square, 2021, <https://www.researchsquare.com/article/rs-245694/v1>.
- [27] ECIS-European Cancer Information System, 2020, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
- [28] J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam, M. Colombet, L. Mery, and M. Piñeros, *Bladder Globocan 2018*, Global Cancer [22] Observatory; International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2018, <https://gco.iarc.fr>.

- [29] C. Serra, X. Bonfill, J. Sunyer et al., "Bladder cancer in the textile industry," *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, vol. 26, no. 6, pp. 476–481, 2000.
- [30] J. Oliver Alonso, *Anuari econòmic comarcal. [County economic yearbook]*, Caixa d'Estalvis de Catalunya-BBVA, Catalan, Spain, 1995-2020.
- [31] E. Environment Agency, *Air Pollution: Air Quality concentrations*, 2021, <https://www.eea.europa.eu/themes/air/urban-air-quality>.
- [32] I. A. Katsoyiannis, M. Mitrakas, and A. I. Zouboulis, "Arsenic occurrence in Europe: emphasis in Greece and description of the applied full-scale treatment plants," *Desalination and Water Treatment*, vol. 54, no. 8, pp. 2100–2107, 2015.
- [33] Calidad del agua de consumo humano en España Informe técnico, *Ministerio de Sanidad. Trienio 2002 -2003-2004, 2010, 2015*, Tragsatec, Madrid, Spain, 2020.
- [34] J. Bosch Collet, V. Castell Garralda, I. Timoner Alonso, J. L. Domingo Roig, N. González Paradell, and M. Nadal Lomas, *Agència Catalana de Seguretat Alimentària. Servei de Química*, Laboratori de 579 l'Agència de Salut Pública de Barcelona. Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain, 2020.
- [35] A. H. Al-Zalabani, K. F. Stewart, A. Wesselius, A. M. Schols, and M. P. Zeegers, "Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses," *European Journal of Epidemiology*, vol. 31, no. 9, pp. 811–851, 2016.
- [36] N. Costet, C. M. Villanueva, J. J. Jaakkola et al., "Water disinfection by-products and bladder cancer: is there a European specificity? A pooled and meta-analysis of European case-control studies," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 68, no. 5, pp. 379–385, 2011.
- [37] B. Miñana, J. M. Cózar, J. Palou, M. U. Urzaiz, R. A. Medina-Lopez, and J. Subirá Ríos, F. de la Rosa-Kehrmann, V. Chantada-Abal, F. Lozano et al., "Bladder cancer in Spain 2011: population based study," *The Journal of Urology*, vol. 191, pp. 323–328, 2014.
- [38] X. Bonfill, M. J. Martínez-Zapata, R. W. M. Martínez-Zapata et al., "Clinical interval and diagnostic characteristics in a cohort of bladder cancer patients in Spain: a multicenter observational study," *BMC Research Notes*, vol. 10, no. 1, p. 708, 2017.
- [39] M. Kogevinas, A. Mannetje, S. Cordier et al., "Occupation and bladder cancer among men in Western Europe," *Cancer Causes & Control*, vol. 14, no. 10, pp. 907–914, 2003.
- [40] A. Carrato, M. Sala, J. Lloreta et al., "Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain," *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 65, pp. 347–353, 2008.
- [41] J. Dobruch, S. Daneshmand, M. Fisch et al., "Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes," *European Urology*, vol. 69, no. 2, pp. 300–310, 2016.



## REVIEW

# Systematic review of population-based bladder cancer registries: How criteria heterogeneity affects the comparison of incidences

José María Caballero<sup>1,2</sup>  | José María Gili<sup>1</sup> | Juan Camilo Pereira<sup>1</sup> | Alba Gomáriz<sup>1</sup> | Carlos Castillo<sup>1</sup> | Montserrat Martín-Baranera<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup>Department of Urology, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology and Preventative Medicine at the Autonomous University of Barcelona, Facultat de Medicina - Edificio M, Campus Universitari UAB, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Clinical Epidemiology, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, Spain

## Correspondence

José María Caballero, MD, Department of Urology, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Plaça del Dr. Robert, 5, 08021 Terrassa (Barcelona), Spain.  
Email: [jcaballero@mutuaterrassa.es](mailto:jcaballero@mutuaterrassa.es)

## Abstract

**Background:** The population-based registry of bladder cancer (BC) raises specific problems intrinsic to the tumor, as the inclusion of noninfiltrating, potentially malignant and multiple tumors. We performed a systematic review (PRISMA guidelines) of population-based BC registries to obtain information on their geographic areas involved, last dates of real incidence of BC, and rules coding used in BC for uncertain behavior, in situ and multiple tumors.

**Methods:** Using MEDLINE and Google Scholar, we identified scientific publications of in the last 10 years in English or Spanish, whether they were related to a national or international cancer registry, provided information on registry rules, and provided data on the incidence of BC.

**Results:** After the first screening, a total of 194 references were obtained. After a second analysis, three registries were selected: International Agency for Research on Cancer (IARC) is a world registry providing real incidence of BC in the period 2008–2012. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program registered incidence until 2017 in more than 90% of the US population. Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN) unifies 14 Spanish registries (27.4% of the population) with real incidence data from 2010 to 2015. The coding and inclusion rules have been modified, but currently, most registries include BC in situ and uncertain behavior tumors. Whenever a new case occurs 36 months after a previous diagnosis, SEER registers those as multiple incident cancers in the same location, while IARC and REDECAN only allow one cancer per location during the lifespan of the patient.

**Conclusions:** Comparison of the incidence of BC among different population-based cancer registries is prone to bias due to the methodological differences regarding the inclusion of carcinomas in situ, indeterminate, and multiple tumors. A good cancer registry could provide better surveillance strategies for BC patients.

## KEYWORDS

bladder cancer, cancer, epidemiology, incidence, population-based registry

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

## 1 | INTRODUCTION

Population-based cancer registries are essential to study the incidence of the different types of malignant neoplasms. For these registries to be useful, it is necessary to define the rules for collecting and storing data, to establish which cases are to be recorded, how they are to be coded, and what type of registries are generated.<sup>1-5</sup> The rules of each registry to define primary tumors or multiple tumors<sup>6</sup> are an attempt to provide incidence data that are consistent and reproducible.

Bladder cancer (BC) is the most common of those that affect the urinary tract, the majority of them being urothelial. Depending on their pathology, urothelial tumors can be flat lesions (dysplasia, carcinoma in situ), noninvasive papillary neoplasms limited to the mucosa (papilloma, inverted papilloma, papillary neoplasm of low malignant potential, low- or high-grade papillary carcinoma), and invasive papillary neoplasms involving the submucosa or beyond (low-grade or high-grade papillary carcinoma). Compared to other types of cancer, the BC registry poses specific problems related above all to the inclusion and coding of noninvasive papillary tumors, carcinoma in situ or indeterminate ones. In addition, BC frequently presents as multiple tumors, and with a high probability of recurrence.<sup>7,8</sup>

There is a wide disparity among BC incidences derived from the coding rules applied, whether the figures represent real or estimated incidences, whether the crude or adjusted rates are considered, and the areas included in the different registries. For this reason, the aim of this paper is to analyze the different methods used to calculate incidence in population-based BC registries and thus assess their comparability.

## 2 | METHODS

A systematic review of the literature on population-based BC registries and incidence data has been carried out, following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>9</sup> guide. Identifying scientific publications related to BC registries was the chosen method to locate these registries. Two electronic databases were used, MEDLINE (via Pubmed) and Google Scholar, limited to articles published in the last 10 years in English or Spanish. The search was carried using the following MeSH terms: “urinary bladder neoplasms” and its synonyms, “registries” and “incidence”. We declare that this revision has not been registered.

### 2.1 | Registries selection

Two reviewers reviewed all documents separately following the eligibility criteria.

All documents and reports were included, if they met all the inclusion criteria:

1. The documents were related to a national or international cancer registry.
2. The documents and reports provided data about BC incidence.
3. The documents and reports provided data of the cancer registry program or have a website to consult this information.

The exclusion criteria:

1. Studies published prior to January 1, 2011.
2. The documents or reports in which neither a national or international population-based cancer registry nor a hospital registry were identified.
3. Studies in which clear data on the incidence of BC in a defined period were not identified.
4. Documents in national or international registries in which it has not been possible to analyze the BC incidence registration rules due to incomplete information, not having a website or the information being in a language other than English or Spanish.
5. Documents duplicates.

First, the articles were selected based on their titles and abstracts, according to the previously established inclusion and exclusion criteria. If there were doubts, a second analysis was performed: the full text of the documents was read, subsequently reaching a consensus between the two reviewers on their inclusion or not in the systematic review. The selected articles were grouped according to the registry they were reporting data from. Cancer registry websites were reviewed if necessary. After the second screening, an international registry that covered the greater number of countries and a national registry with the highest number of publications were chosen for further analysis. A third cancer registry was chosen that, in addition to meeting all the inclusion criteria, would provide data on our health area.

### 2.2 | Data collection process

Data were extracted from the full text of the articles and from the web pages of each cancer registry. Information was obtained on:

1. The geographic areas involved in each registry, and the last dates of real and estimated incidence of BC.
2. The BC coding rules, with special interest in registration practices related to tumors of uncertain or

unknown behavior, carcinoma in situ, multiple tumors, and recurrences.

### 3 | RESULTS

#### 3.1 | Registries selection

Title and abstracts of a total of 247 references were screened based on inclusion and exclusion criteria. After the first screening, a total of 194 references were obtained (Figure 1):

- 18 articles corresponded to a single international registry: the International Agency for Research on Cancer (IARC) and its two publications, Cancer Incidence in Five Continents (CI5) and GLOBOCAN. Its official website is <https://www.iarc.who.int/>
- 72 articles obtained data from one U.S. national registry: Surveillance, Epidemiology, and End Results

(SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) that provides information on cancer statistics in the US population (<https://seer.cancer.gov/>).

- 5 articles corresponded to data from the national registry of our health area: Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN) based on population-based cancer registries from different provinces of Spain (<https://redecana.org>).
- The remaining 117 articles corresponded to national registries from China (21 articles), Denmark (10), France (10), Iran (9), Canada (6), Sweden (8), Japan (8), Italy (6), the United Kingdom (4), South Korea (4), Norway (3), India (3), Australia (3), Germany (3), Austria (2), Morocco (2), Egypt (2) and Cyprus, Lebanon, Ireland, Serbia, the Netherlands, Estonia, Brazil, Mexico, Nigeria, Argentina, Mozambique, Algeria, Jordan with one article per country.

After the second analysis, according to eligibility criteria, an international registry that covered the greater

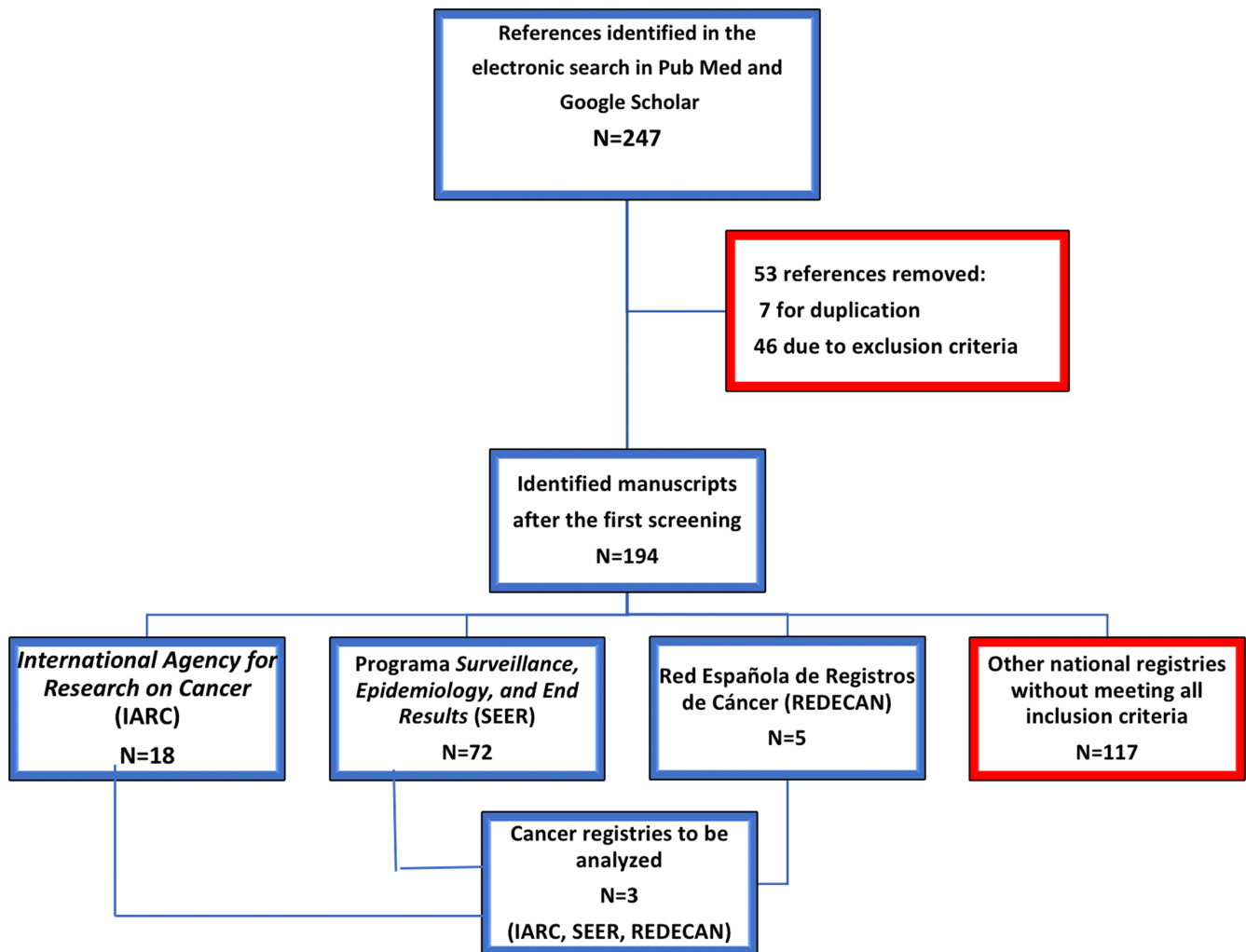


FIGURE 1 Bladder cancer registry selection flowchart.

number of countries, a national registry with the highest number of publications and a national registry of our health data were chosen for further analysis: IARC, SEER, and REDECAN.

### 3.2 | Data on each registry

The similarities and differences between the three BC registries included in the analysis, in terms of geographic areas and population included, and rules for including BC cases and multiple tumors, are summarized in Table 1.

#### 3.2.1 | International Agency for Research on Cancer (IARC)

##### 3.2.1.1 | *Geographical areas and dates of cancer registries*

The IARC had two publications:

1. The Cancer Incidence in Five Continents (CI5) series publishes every 5 years, detailed information on the incidence of cancer based on registries from around the world. To date, it comprises 11 volumes, beginning in 1960 with the publication of volume I (32 records from 29 countries), and ending with volume XI (343 records from 65 countries).<sup>10</sup> In total, this world registry covers 465 million inhabitants. Although in some countries the records include practically the entire population, in others they only represent a small percentage. Volume XI was published online in 2020, and reported cancers diagnosed between 2008 and 2012, although it is not necessary to have data for the 5 years included in the period (3 years is sufficient).
2. Since 2001, GLOBOCAN provides estimates of incidence on the different types of cancer by age and sex, with CI5 being the main source of information. The most recent publication, GLOBOCAN 2020,<sup>11</sup> offers incidence estimates for the year 2020 in 185 countries or territories for 36 types of cancer that include only malignant neoplasms, except BC, which may include carcinoma in situ, or tumors of uncertain or unknown behavior, in incidence (but not mortality), depending on the definitions of malignancy in each cancer registry.

##### 3.2.1.2 | *Urinary bladder cancer coding rules*

In volumes VIII,<sup>12</sup> IX,<sup>13</sup> and X<sup>14</sup> of CI5, the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10) (WHO, 1992)<sup>15</sup> was used. Instead, in volume XI, they used

the ICD-10 version 2010<sup>16</sup> and the 2011 revision of the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3) (WHO, 2013).<sup>17</sup> Under the term “neoplasia,” ICD-10 contains a five-column table with the following headings for each topography: malignant, secondary or metastatic, in situ, benign, and uncertain and unknown behavior. In contrast, ICD-O-3 uses only one set of four digits for topography, which remains the same as in ICD-10 (e.g., C67 bladder), adding another digit depending on the exact location e.g., C67.0.2 is a tumor located on the lateral wall of the bladder). In addition, morphological data is added in the form of four digits that describe the cell type or histology of the tumor, a fifth digit after the slash (/) that describes the behavior (benign /0; uncertain /1; malignant, but not invasive), or in situ/2, malignant invasive/3, metastatic/6); and a sixth digit on the grade, differentiation or phenotype (from grade I if well differentiated to grade IV if very undifferentiated or anaplastic) (Table 2).

Currently, most cancer registries collect data on tumors coded based on their behavior as /2 and /3. However, in the case of BC, the situation is different regarding benign tumors, in situ and of uncertain behavior. In volume VI of CI5,<sup>18</sup> in order to maintain geographic comparability, only cases with a /3 code were included, and thus tumors with benign behavior, in situ, and unspecified were left out. However, when volume VII<sup>19</sup> was elaborated and the different registries were asked about the codes they used for noninvasive and unspecified diagnoses of malignant BC, many of them reported that they assigned behavior code /3 to on-site diagnoses and unspecified, which made it impossible to distinguish these cases. For this reason, the editors of volume VII decided to accept that noninvasive diagnoses of BC were considered malignant by pathologists. Thus, since volume VII, the BC registry has included the categories in situ and unspecified. Subsequently, to edit volume XI of IC5, the different registries were asked again if they included some nonmalignant diagnoses and how they specifically coded bladder carcinoma in situ and unspecified, among others. In this way, in the tables of volume XI, whenever possible, neoplasms of uncertain or unknown behavior are included together with invasive cancers and are indicated by a dagger symbol next to the BC code C67, and an accompanying explanatory note. Some registries preferred not to include such cases in their dataset, even when they were available in the registry, in order to maintain continuity over time that ensured comparability.

Concerning the presence of multiple tumors, according to IARC rules, only the first malignant neoplasm in an organ or group of organs counts. From the rules of the registry of multiple neoplasms of the IARC,<sup>6</sup> the following highlights are worth noting:

TABLE 1 The similarities and differences between the data on each registry for bladder cancer

|                                | IARC                                       | SEER   | REDECAN  |
|--------------------------------|--|--|--|
| Type of registry               | World                                      | National (US and Puerto Rico)  | National (Spain)   |
| Geographical area              | 343 registries of 65 countries             | 49 states of United States and one territory (Puerto Rico)   | 14 regional registries   |
| Population percentage included | 65.59% of world population                 | 99% of national population   | 27.4% of national population   |
| Last data of real incidence    | 2012                                       | 2017   | - 2012 for 13 registries<br>- 2015 for one registry  |
| Bladder Cancer Inclusion Rules | For BC incidence<br>For multiple BC tumors | Malignant BC and neoplasms of uncertain or unknown behavior BC (all registries).<br>Count as multiple tumors:<br>- BC occur more than 60 days after an in situ tumor.<br>- Micropapillary urothelial carcinoma and urothelial carcinoma of the bladder.<br>- If non-urothelial BC, a tumor appears >3 years after the original diagnosis or the last recurrence. | All malignant BCs and since 1997 neoplasms of uncertain or unknown behavior BC (not all registries).<br>Only one cancer per organ counts during the patient's lifetime despite different histological types. |

Abbreviations: BC, Bladder cancer; IARC, International Agency for Research on Cancer; REDECAN, Spanish Network of Cancer Registries; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (of the National Cancer Institute); US, United States.

**TABLE 2** Bladder cancer coding according to the International Classification of Diseases for Oncology, third edition (ICD-O-3)<sup>16</sup>

### TOPOGRAPHY

C67 BLADDER  
 C67.0 Trigone of bladder  
 C67.1 Dome of bladder  
 C67.2 Lateral wall of bladder  
 C67.3 Anterior wall of bladder  
 C67.4 Posterior wall of bladder  
 C67.5 Bladder neck  
 Internal urethral orifice  
 C67.6 Ureteric orifice  
 C67.7 Urachus  
 C67.8 Overlapping lesion of bladder  
 C67.9 Bladder. NOS  
 Bladder wall. NOS  
 Urinary bladder. NOS

### MORPHOLOGY

4 digits cellular type (histology)

5th digit behavior code for neoplasms

/0 Benign

/1 Uncertain whether benign or malignant (Borderline malignancy; low malignant potential; uncertain malignant potential)

/2 Carcinoma in situ (intraepithelial; no infiltrating; noninvasive)

/3 Malignant. primary site

/6\* Malignant. metastatic site (malignant. secondary site)

/9\* Malignant. uncertain whether primary or metastatic site

\* Not used by cancer registries

6th digit code for histological grading and differentiation

1 Grade I Well differentiated (differentiated. NOS)

2 Grade II Moderately differentiated (moderately well differentiated; intermediate differentiation)

3 Grade III Poorly differentiated

4 Grade IV Undifferentiated (anaplastic)

9 Grade or differentiation not determined. not stated or not applicable

812–813 Transitional cell papillomas and carcinomas. Particular cases.

8120/1 Urothelial papilloma. NOS (transitional cell papilloma. NOS; papilloma of bladder (C67.\_))

8130/1 Papillary transitional cell neoplasm of low malignant potential (C67.\_)(papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (C67.\_))

8120/2 Transitional cell carcinoma in situ (Urothelial carcinoma in situ)

8130/2 Papillary transitional cell carcinoma, non-invasive (C67.\_)(Papillary urothelial carcinoma. noninvasive (C67.\_))

8120/3 Transitional cell carcinoma. NOS (urothelial carcinoma. NOS; transitional carcinoma)

8130/3 Papillary transitional cell carcinoma (C67.\_)(papillary urothelial carcinoma (C67.\_))

8131/3 Transitional cell carcinoma, micropapillary (C67.\_)

1. The recognition of the existence of two or more primary cancers is not time dependent.
2. A primary cancer is one that originates from a primary site or tissue and is not an extension, recurrence, or metastasis.

3. Multifocal tumors, that is, masses apparently not in continuity with other primary cancers arising from the same site or primary tissue, for example, the bladder, are counted as a single cancer.

#### 3.2.1.3 | Incidence of bladder cancer

The latest real incidence data from all the global registries that are part of IARC date from the period 2008 to 2012 were published in CI5 volume XI.<sup>10</sup>

### 3.2.2 | Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program

#### 3.2.2.1 | Geographic areas and dates of cancer registries

The SEER reports cancer incidence in the US since 1973. Last published in July 2021, incidence data for all cancers from 2001 through 2017 are included.<sup>20</sup> Data from 49 states and one territory (Puerto Rico) met data criteria for every year during 2013 to 2017, representing 99% of the population of the US and Puerto Rico.<sup>20</sup>

In the SEER program, timely and accurate calculation of cancer incidence rates is slightly hampered by delayed reporting: on November 1, cases diagnosed approximately 2 years earlier are submitted to SEER registries for incidence, exactly 22 months after the end of the specific diagnostic year. These data are published in the spring of the following year. For example, in November 2020, the cases diagnosed through 2018 are submitted and incidence data are published in April 2021.

#### 3.2.2.2 | Urinary bladder cancer coding rules

The anatomical location and the histology are coded with the ICD-O-3 (Table 2).<sup>17</sup> Only cases defined as malignant are included, except for BC in which, when reporting incidence, carcinomas in situ and malignant ones are combined.<sup>21</sup> Multiple tumors are considered and are recorded separately whenever<sup>22</sup>:

1. an invasive tumor occurs more than 60 days after an in situ tumor.
2. the patient has micropapillary urothelial carcinoma and urothelial carcinoma of the bladder.
3. a tumor appears in a patient who has being clinically free of disease for more than 3 years after the original diagnosis or the last recurrence. However, this rule does not apply when both/all tumors are bladder urothelial carcinoma.

#### 3.2.2.3 | Incidence of urinary bladder cancer

SEER contributes to BC incidence data in IARC CI5 publications following IARC criteria. Volume X of CI5 (2003–2007)<sup>14</sup> does not include neoplasms of uncertain

**TABLE 3** Comparison of the incidences of bladder cancer in Spain and the USA according to IARC (published in Cancer Incidence in Five Continents vol. X<sup>13</sup> and XI<sup>9</sup>) and according to web data or publications from REDECAN<sup>23–29</sup> and SEER<sup>19,22</sup>

| Registry                              | Publication | Code included<br>ICD 10 | Period of years        | Men          |               | Women        |           |
|---------------------------------------|-------------|-------------------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|-----------|
|                                       |             |                         |                        | CR           | ASR world     | CR           | ASR world |
| Albacete                              | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 54.5         | 28.9          | 9.1          | 3.8       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2010              | 51.9         | 27.7          | 8.9          | 4.3       |
|                                       | REDECAN     | C67. D09                | 2003–2007              |              | 28.0          |              | 3.0       |
| Asturias                              | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 66.1         | 28.8          | 13.5         | 4.9       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2010              | 75.1         | 33.6          | 14.4         | 4.9       |
|                                       | REDECAN     | C67. D09                | 2003–2007              |              | 28.00         |              | 4.00      |
| Canarias                              | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2006              | 40.1         | 27.1          | 7.3          | 4.0       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2011              | 45.1         | 27.4          | 9.5          | 4.6       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              | 28.59        | 9.09          | 4.66         | 2.3       |
|                                       |             |                         | 2008–2012              | 31.14        | 18.38         | 6.10         | 2.62      |
| Castellón<br>(Valencian<br>Community) | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2008–2012              | 60.7         | 34            | 10.6         | 4.9       |
|                                       | CI5 vol. XI |                         |                        |              |               |              |           |
|                                       | REDECAN     | C67. D09                | 2013<br>2004–2012      | 73.07        | 36.7<br>34.00 | 13.76        | 4.00      |
| Ciudad Real                           | CI5 vol. X  | C67                     | 2004–2007              | 64.2         | 32.1          | 9.3          | 3.5       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2011              | 60.1         | 31.3          | 12.1         | 5.5       |
|                                       | REDECAN     | C67. D09                | 2003–2007              |              | 32.10         |              | 3.00      |
| Cuenca                                | CI5 vol. X  | C67                     | 2003–2007              | 56.3         | 24.4          | 7.6          | 2.6       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2011              | 56.2         | 25.2          | 10.3         | 2.9       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              |              | 24.00         |              | 2.00      |
| Euskadi                               | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 66.4         | 34.1          | 12.3         | 4.9       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2012              | 74.2         | 35.1          | 17.0         | 6.8       |
|                                       | REDECAN     | C65-C68                 | 2003–2007<br>2011–2015 | 65.3<br>65.3 | 34.00         | 16.0<br>16.0 | 8.8       |
| Girona                                | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 66.7         | 37.5          | 12.2         | 5.0       |
|                                       | CI5 vol. XI |                         | 2008–2012              | 65.7         | 36.6          | 11.8         | 5.1       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2007–2009              | 68.6         | 35.00         | 12.7         | 3.00      |
|                                       |             |                         | 2010–2012              |              | 37.4          |              | 5.63      |
| Granada                               | CI5 vol. X  | C67                     | 2003–2007              | 54.3         | 32.2          | 8.1          | 4.0       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2012              | 58.0         | 32.8          | 10.0         | 4.5       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              |              | 32.00         |              | 4.00      |
| La Rioja                              | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 64.0         | 31.6          | 12.1         | 4.9       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2012              | 70.5         | 34.5          | 15.2         | 5.8       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              |              | 31.00         |              | 4.00      |
| Mallorca                              | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 70.0         | 44.5          | 11.2         | 5.3       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2011              | 65.5         | 40.4          | 10.7         | 5.4       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2006–2008              |              | 28.6          |              | 3.00      |
| Murcia                                | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 56.3         | 37.9          | 9.3          | 4.8       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2010              | 62.9         | 41.1          | 10.4         | 5.2       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              | 56.3         | 37.00         | 9.3          | 4.00      |
| Navarra                               | CI5 vol. X  | C67 #                   | 2003–2007              | 72.4         | 39.8          | 14.4         | 6.8       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2010              | 77.8         | 43.4          | 18.1         | 8.5       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2003–2007              |              | 39.00         |              | 6.00      |
| Tarragona                             | CI5 vol. X  | C67                     | 2003–2007              | 66.5         | 36.9          | 11.1         | 5.0       |
|                                       | CI5 vol. XI | C67 #                   | 2008–2012              | 75.4         | 40.7          | 12.5         | 4.9       |
|                                       | REDECAN     |                         | 2008–2009              | 71.3         | 39.0          | 10.8         | 4.0       |
|                                       |             |                         | 2011–2013              | 76.4         | 36.1          | 12.5         | 4.4       |
|                                       |             |                         | 2012–2014              |              | 37.7          |              | 5.3       |

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

| Registry | Publication | Code included<br>ICD 10   | Period of years           | Men   |           | Women |           |
|----------|-------------|---------------------------|---------------------------|-------|-----------|-------|-----------|
|          |             |                           |                           | CR    | ASR world | CR    | ASR world |
| SEER     | CI5 vol. X  | C67                       | 2003–2007 (9 registries)  | 30.8  | 21.0      | 10.0  | 5.4       |
|          |             | C67 #                     | 2003–2007 (18 registries) | 29.5  | 20.8      | 9.5   | 5.3       |
|          | SEER*       | C67 #                     | 2008–2012 (9 registries)  | 15.8  | 19.6      | 5.0   | 5.1       |
|          |             |                           | 2008–2012 (18 registries) | 15.0  | 19.0      | 4.7   | 4.9       |
|          |             | 2003–2007 (9 registries)  |                           | 37.18 |           | 9.26  |           |
|          |             | 2003–2007 (17 registries) |                           | 37.22 |           | 9.21  |           |
|          |             | 2008–2012 (21 registries) |                           | 37.80 |           | 9.34  |           |
|          |             | 2014–2018 (21 registries) |                           | 34.2  |           | 8.5   |           |

Note: # (including neoplasms of uncertain or unknown behavior together with invasive cancer). ASR world = world age-standardized incidence rate per 100,000 inhabitants.

Abbreviation: CR, Crude incidence rate per 100,000 inhabitants.

<sup>a</sup>Rate per 100,000 population adjusted for age to the US 2000 US standard population (19 age groups - census P25-1130).

or unknown behavior together with invasive cancer, but volume XI (2008–2012)<sup>10</sup> does. In both volumes, the incidences vary depending on the year being considered, on the number of registries included, and on the consideration of crude or adjusted rate (15.0–30.8/100,000 inhabitants in males) (Table 3). Alternatively, in the SEER publications themselves, which always include neoplasms of uncertain behavior, in situ or unknown, the incidence rates per 100,000 inhabitants are adjusted by age to the US 2000 US standard population of 9, 17, or 21 registries, which also modifies the figures (34.2–37.18/100,000 inhabitants in males) (Table 3).<sup>23</sup>

### 3.2.3 | Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN)

#### 3.2.3.1 | Geographic areas and dates of cancer registries

In Spain, REDECAN was established in 2010 based on the population-based cancer registries of Albacete, Asturias, the Canary Islands, Castellón, Cuenca, Ciudad Real, Girona, Granada, La Rioja, Mallorca, Murcia, Navarra, Euskadi, and Tarragona, which represented 27.4% of the total Spanish population in 2020.

REDECAN also provides BC incidence data to IARC, with the latest published data being from 2012.<sup>10</sup> Based on other publications of REDECAN or of each of the member registries, and through the European Cancer Information System (ECIS) page (publication of the European Network of Cancer Registries, ENCR),<sup>24</sup> the real incidence of BC dates from 2010 in the records of Albacete, Murcia, and Navarra, up to 2012–2014 in the case of Tarragona,<sup>25</sup> and from 2001 to 2015 for the Basque Country.<sup>26</sup> Estimates of cancer incidence in Spain in recent years are made from the incidence data of the provinces with population cancer registries.

#### 3.2.3.2 | Urinary bladder tumor coding rules.

For the coding of tumors, the ICD-O-3 (ICD-O-3.1. since 2013) is also used. Initially, for the coding of urinary bladder tumors, the recommendations of the 1995 ENCR were followed: all bladder tumors should be recorded regardless of histological type and level of infiltration (Table 4).<sup>27</sup> Tumors /1, /2, /3 were coded according to the pathological description and the level of infiltration. A particular case was carcinoma in situ, which was coded as 8010/2. The coding of urothelial tumors in the different Spanish REDECAN registries is quite homogeneous, coding infiltrates as /3. Problematic cases appear when the degree of infiltration is not specified, the degree is not specified, or neither degree nor infiltration is specified.<sup>28</sup> Thus, for example, if a urothelial tumor is grade I or grade II, or the grade is unknown, and information on infiltration is also lacking, in the Navarra registry marked this case with an asterisk (\*), the Canary Islands code it as /1 and Murcia as /3. In contrast, a grade III urothelial tumor for which there is no information on infiltration, will be coded as /3 in the Navarra and Murcia registries, but as /1 in the Canary Islands. Based on all these classifications, in 2012 REDECAN proposed a consensus regarding the coding of noninfiltrating urothelial tumors (Table 5).<sup>28</sup>

#### 3.2.3.3 | Incidence of urinary bladder cancer

The estimates of cancer incidence in Spain for 2018 published by REDECAN in 2019<sup>29</sup> are based on their own registries of 10 types of cancer. They are compared with the incidences of other countries obtained from ECIS. However, for the BC, due to the differences in the definition and in the inclusion criteria and in order to make the data comparable, the ECIS estimate for Spain has also been used. Thus, the estimated incidence rate of BC by the ECIS for 2018 is 70.2 for men and 12.5 for women. In contrast, the value of the REDECAN estimate is 91.6 for men and 15.8 for women.



**TABLE 4** Recommendations for coding bladder tumors of European Network of Cancer Registries (ENCR) (1995)<sup>27</sup>

All bladder tumors should be registered, whatever the histological type and level of invasion.

**Principles:**

The coding of tumor behavior (/1, /2, /3) takes into account both the anatomopathological definition and the extent of invasion. It is, therefore, essential to have access to reports of any pathological examinations

**Rules:****Tumor behavior code: /1**

Normal or slightly abnormal histology: low grade papillary urothelial tumors, not invasive.

In the various anatomopathological classifications, these tumors are called:

- . benign or simple papillomas,
- . papillary urothelial tumors,
- . stage I carcinoma (BRODERS' classification),
- . well-differentiated papillary carcinoma (JEWETT's classification),
- . grade I carcinoma (in the WHO classification), or
- . classes I and IIs (CHOME's classification).

Extent of invasion - none.

**Tumor behavior code: /2**

Presence of mitoses and more markedly atypical cells than in the previous categories. It includes both high grade papillary urothelial tumors and flat tumors.

Extent of invasion - none.

**Tumor behavior code: /3**

Invasion present, whatever the anatomopathological definition.

**Particular cases:****- Carcinoma in situ: /2**

The particular entity which consists of carcinoma in situ displaying clear anaplasia of the superficial epithelium without the formation of a papillary structure and without invasion is coded to 8010/2.

**- Anatomopathological examination indicates the existence of a tumor, but it is not possible to determine the degree of malignancy on the specimen examined:**

Code: /1 tumor benign or of uncertain malignancy

**- Anatomopathological proof unavailable, but the clinical appearance is confirmed by the clinician:**

8000/0: No microscopically confirmation:

tumor clinically benign.

8000/1: No microscopically confirmation:

tumor clinically of uncertain behavior.

8000/3: No microscopically confirmation:

tumor clinically malignant.

Reviewing the BC incidence data provided by CI5 in volumes X<sup>14</sup> and XI<sup>10</sup> for the different registries that are part of REDECAN and the data provided by REDECAN in different publications,<sup>25,26,29-31</sup> there may be differences in the incidences provided depending on the tumors included. In the BC incidence registries of Ciudad Real, Cuenca, Granada, and Tarragona presented in volume X of IC5,<sup>14</sup> neoplasms of uncertain or unknown behavior

are not included, but they are in the registries of volume XI. In the Canary Islands, the incidences of BC reported in volumes X and XI of the IC59<sup>14</sup>—where neoplasms of uncertain or unknown behavior are included together with invasive tumors—are higher than those that appear in their respective regional registries and in the 2018 estimates<sup>30,31</sup>(Table 3).

## 4 | DISCUSSION

BC has its own characteristics that differentiate it from other types of cancer, especially due to the difficulty involved in defining malignancy. Unlike other types of cancer, flat carcinomas in situ (/2) and some uncertain tumors (/1), although not coded as invasive (/3), may behave clinically as malignant. In addition, not only BC has a high rate of recurrence, but also generally presents as multicentric, and in some cases with a strong potential for infiltration, even if the invasion of the submucosa is not observed in the anatomopathological sample. We have recently carried out a study on the high incidence of BC in an industrialized Mediterranean area, which has led us to consider the comparability of the incidence of BC between the different registries.<sup>32</sup>

The most limiting factor for interpreting BC incidence rates and estimates is undoubtedly the coding of noninvasive tumors (considering the level of invasion and grade recorded), which determines their inclusion or not in the registries as “bladder cancer”. Superficial neoplasms of the bladder were initially excluded from cancer registries. Afterward, and probably linked to a better understanding of the behavior of noninvasive papillary tumors and carcinoma in situ, changes were made in the classification of tumor behavior and, therefore, the registration practices related to the coding of the invasiveness of the BC were modified. Thus, in IARC world registries published in CI5, the inclusion or not of superficial tumors was modified. But since no distinction is made between non-muscle-invasive and muscle-invasive carcinomas of the bladder, separate epidemiology of each type cannot be obtained in a systematic way. Therefore, estimates of BC incidence are very difficult to interpret without comprehensive information on how superficial or uncertain bladder tumors have been treated by each of the registries. In general, changes in registry procedures are more likely to affect comparisons between registries than trends in a single registry over time, provided practices have not changed over time.<sup>10</sup>

Regarding the coding rules for multiple tumors, those used by SEER<sup>22</sup> in cancer registries in the United States are different from those of IARC<sup>5</sup> that were used in the rest of the world, which influenced their incidence rates. The SEER rules result in somewhat higher incidence rates

TABLE 5 Consensus on the coding of urothelial tumors proposed by REDECAN in 2012<sup>28</sup>

|   | ENCR             | CIE-O-3             | WHO    | Grade | CONSENSUS                                 |
|---|------------------|---------------------|--------|-------|---|
| Urothelial papilloma  | 8120/1           | 8120/1              | 8120/0 | (-)   | 8120/0 -                                  |
| Papilloma transitional cell, NOS (C67._)  | 8130/1           |                     |        |       |   |
| Papillary transitional cell neoplasm of low malignant potential                                     | (-)              | 8130/1              | 8130/1 | (-)   | 8130/1 -                                  |
| Papillary transitional cell carcinoma, noninvasive (Grade I; OMS 1973) (pTa/0a)                     | 8120/1<br>8130/1 | 8130/2<br>Non-grade | 8130/2 | 1     | 8130/2 1                                  |
| Papillary transitional cell carcinoma of high grade*, noninvasive (Grade II/III; OMS 1973) (pTa/0a) | 8120/2<br>8130/2 | 8130/2<br>Non-grade | 8130/2 | 3     | 8130/2 3                                  |
| Carcinoma in situ   | 8010/2           | 8010/2              | 8010/2 | (-)   | 8010/2 -                                  |
| Urothelial carcinoma in situ (pTis/0is)   |                  |                     |        |       |   |
| Tumor noninvasive with degree of malignancy nondeterminate  | ---/1            | (-)                 | (-)    | (-)   | 8010/1 -                                  |
| Tumor (urothelial) with level of infiltration non-determinate                                       |                  |                     |        |       | 8010/1 1 Low grade<br>8010/1 3 High grade |
| Tumor with degree of malignancy and level of infiltration non-determinate                           |                  |                     |        |       | 8010/1 -                                  |

Abbreviations: ENCR, European Network of Cancer Registries; ICD-O-3, International Classification of Diseases for Oncology, third edition; WHO, World Health Organization.

not only because they diagnose multiple tumors if the patient has one micropapillary urothelial carcinoma and one bladder urothelial carcinoma, but because they allow multiple incident cancers to occur in the same body location, as long as the new case occurs 2 months to 3 years after a previous diagnosis, whereas IARC rules allow only one cancer per site during a patient's lifetime, unless there are several cancers of different histological types.

Recently, the ENCR has published new recommendations for unifying the great variability among registries in the criteria for recording and reporting urinary tract tumors.<sup>33</sup> They insist on the importance of differentiating between recording (registration, coding, and classification) and reporting (counting in the statistics of incidence and survival) tumors. A cancer registry can record several tumors of the urothelium (of different site, grade, or invasion) of the same patient but according to international criteria and for the purposes of comparability, only one or a part of them is reported. These recommendations must be applied to all BC tumors with an incidence date on or after the January 1, 2022.<sup>33</sup>

Finally, another limiting factor in registry comparability, common to any type of cancer, is that most registries, except SEER, are affected by reporting delays. The SEER releases its cancer data with a delay of up to 28 months while the latest IARC actual incidence data is from 2010 to 2012. More recent data correspond to estimates of incidence based on previous data, which makes interpretation difficult.

Tobacco smoking is the most well-established risk factor for BC, causing 50–65% of male cases and 20–30% of female cases.<sup>34</sup> Occupational exposure is the second most important risk factor for BC and it is likely to occur in occupations in which dyes, rubbers and textiles, paints, leathers, and chemicals are used.<sup>34</sup> Any of these registries consider these confounding factors in relation to BC incidence. However, these international or national associations were created for the development of cancer registration and its application to studies of well-defined populations. They conduct programs of research concentrating particularly on the epidemiology of cancer and the study of potential carcinogens in the human environment with many publications about the different risk factors implicated in the incidence of BC.

Finally, in addition to the different BC coding rules, there are other factors that influence the heterogeneity of BC incidences. There are also problems in the comparability of the pathological anatomy of BC. On one hand, there are multiple anatomical pathological classifications to use. On the other hand, there may be different degrees of pathological differentiation within the same tumor and, moreover, bladder tumors are frequently multicentric. When examining it, there may be difficulties in assessing the degree of infiltration due to the probable deterioration of the biopsy material and/or its size or depth. Lastly, not all pathological reports, coding in pathological anatomy services and extraction of registry data will have the same quality.

In conclusion, the BC registry, unlike other types of cancer, is complex due to the peculiarities of urothelial tumors that make it difficult to define their malignancy. The methodological differences used by the different registries regarding the inclusion of papillary tumors, carcinomas in situ and indeterminate, complicate the comparisons of the incidence of BC between registries. This limitation is worsened by the fact that urothelial tumors are frequently multicentric and have a high rate of recurrence, but the rules for defining single or multiple tumors are not homogeneous among the different cancer registries. Changes in BC coding and recording rules over time interfere with incidence estimates. Finally, we think that cancer registries are increasingly recognized as a tool that will help clinicians assess individualized survival predictions. Furthermore, a good cancer registry could provide better surveillance strategies for BC patients.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Jose Maria Caballero:** Conceptualization (lead); data curation (lead); investigation (lead); methodology (lead); writing – original draft (lead); writing – review and editing (lead). **Jose Maria Gili:** Writing – original draft (supporting); writing – review and editing (supporting). **Juan Camilo Pereira:** Writing – review and editing (supporting). **Alba Gomáriz:** Writing – review and editing (supporting). **Carlos Castillo:** Writing – review and editing (supporting). **Montserrat Martín-Baranera:** Conceptualization (lead); data curation (lead); investigation (lead); methodology (lead); writing – original draft (lead); writing – review and editing (lead).

### ACKNOWLEDGMENTS

This research has been carried out within the framework of the doctoral program of Methodology of Biomedical Research and Public Health at the Department of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology and Preventative Medicine at the Autonomous University of Barcelona.

### FUNDING INFORMATION

The authors report no funding.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

### DATA AVAILABILITY STATEMENT


Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study.

### ETHICS STATEMENT

The manuscript received the Ethical Approval from the Ethics and Research Committee of the Fundació Assitencial Mútua de Terrassa (07/2018).

### ORCID

José María Caballero  <https://orcid.org/0000-0001-6826-0966>

Montserrat Martín-Baranera  <https://orcid.org/0000-0002-3416-1676>

### REFERENCES

- Parkin DM. The role of cancer registries. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:102-111.
- Navarro C, Martos C, Ardanaz E, et al. For the Spanish cancer registries working group. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 3):iii3-iii13. doi:10.1093/annonc/mdq094
- Leal YA, Fernández-Garrote LM, Mohar-Betancourt A, Meneses-García A. The importance of registries in cancer control. *Salud Publica Mex*. 2016;58:309-316.
- Brawley OW. The cancer registry as a cancer-control tool. *Cancer*. 2016;122(9):1343-1345. doi:10.1002/cncr.29968
- Zanetti R, Sacchetto L, Coebergh JW, Rosso S. To accelerate cancer prevention in Europe: challenges for cancer registries. *Eur J Cancer*. 2018;104:151-159.
- World Health Organization. International Association of Cancer Registries. European Network of Cancer Registries. International rules for multiple primary cancer (ICD-O third edition) International Agency for Research on Cancer.IARC; 2004.
- Crow P, Ritchie AWS. National and international variation in the registration of bladder cancer. *BJU Int*. 2003;92:563-566.
- Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent JL, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol*. 2014;66:59-73.
- PRISMA [Internet]. [Accessed 17 September 2021]. Available from: <http://prisma-statement.org/prismastatement/Checklist.aspx>
- Bray F, Colombet M, Mery L, et al. editors. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XI. IARC Scientific Publication No. 166*. International Agency for Research on Cancer; 2021. Available from: <https://publications.iarc.fr/597> [Accessed 31 January 2021].
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today> [Accessed 31 January 2021].
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155*. International Agency for Research on Cancer. 2002. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-VIII-2002> [Accessed 20 December 2020].
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX. IARC Scientific Publication No. 160*. International Agency for Research on Cancer. 2007. Available from: [https://www.iarc.who.int/cards\\_page/iarc-publications/](https://www.iarc.who.int/cards_page/iarc-publications/) [Accessed 20 December 2020].
- Forman D, Bray F, Brewster DH, et al. editors. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164*. International Agency for Research on Cancer. 2014. Available from: <https://ci5.iarc.fr/CI5I-X/old/vol10/CI5vol10.pdf> [Accessed 20 December 2020].

15. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*. WHO; 1992.
16. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. 10 February 2010. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2010/en> [Accessed 13 November 2020].
17. Fritz A, Percy C, Jack A, et al. *International Classification of Diseases for Oncology*. Third ed. World Health Organization; 2013.
18. Muir CS, Waterhouse J, Mack T, et al. eds. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. V. IARC Scientific Publications. No. 88*. International Agency for Research on cancer; 1987. Available from: <https://ci5.iarc.fr/CISI-X/Default.aspx> [Accessed 20 December 2020].
19. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VII IARC Scientific Publications. No. 143*. International Agency for Research on Cancer. Research on cancer; 1997.
20. Islam F, ackn E, Sung H, et al. Annual report to the nation on the status of cancer. Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113:1648-1669. doi:10.1093/jnci/djab131
21. Ruhl JL, Callaghan C, Hurlbut A, et al. eds. *Summary Stage 2018: Codes and Coding Instructions*. National Cancer Institute; 2020. Available from: <https://seer.cancer.gov/> [Accessed 15 December 2020].
22. Johnson CH, Peace S, Adamo P, et al. *The 2007 Multiple Primary and Histology Coding Rules*. National Cancer Institute. Surveillance. Epidemiology and End Results Program; 2007.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review*. National Cancer Institute; 1975-2018.
24. ECIS-European Cancer Information System. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> [Accessed 15 December 2020].
25. Galceran J, Carulla M, Bigorra J, et al. El càncer a Tarragona 2012-2014 i les seves projeccions. Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer. Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Reus; 2020.
26. Lopez de Munain A, Audicana C. Càncer en la Comunitat Autònoma de Euskadi 2001-2017. Registro de Càncer de Euskadi. *Registro de Mortalidad de Euskadi*. 2019. Departamento de Salud del Gobierno Vasco. Mayo. Available from: <http://www.euskadi.eus/informacion/registries-de-cancer/web01-a3regepi/es> [Accessed 15 February 2021].
27. Pheby D, Martinez C, Roumagnac M, Schouten L. ENCR Working Group. Recommendations for Coding Bladder Cancers. European Network of Cancer Registries (ENCR). 1995.
28. Vilardell L, Franch P, Marcos-Gragera R. Curso de codificación y registro de las neoplasias uroteliales. Talavera de la Reina 12-13 de Noviembre de 2012. Curso formación REDECAN. Available from: [https://redecana.org/redecana.org/es/Clasificacion\\_y\\_codificacion\\_de\\_las\\_neoplasias\\_uroteliales71bd.pdf?file=743&area=212](https://redecana.org/redecana.org/es/Clasificacion_y_codificacion_de_las_neoplasias_uroteliales71bd.pdf?file=743&area=212) [Accessed 15 December 2020].
29. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. Red Española de Registries de Cáncer (REDECAN). 2019. Available from: <https://redecana.org/redecana.org/es/index.html> [Accessed 15 December 2020].
30. Registro Poblacional de Cáncer de Canarias – Datos de incidencia. Available from: <https://www3.gobiernodecanarias.org> [Accessed 15 February 2021].
31. Alemán Herrera A, Rojas Martín MD. Servicio de Epidemiología y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Registro poblacional del cancer de Canarias. Estudio de incidencia del cáncer de Canarias 2018. 2019. Available from: <https://www3.gobiernodecanarias.org> [Accessed 15 February 2021].
32. Caballero JM, Pérez-Márquez M, Gili JM, et al. Environmental factors involved in the high incidence of bladder cancer in an industrialized area in north-eastern Spain. *J Environ Public Health*. 2022;2022:1051046.
33. Eden M, Daubisse-Marliac L, Galceran J, et al. ENCR recommendations: recording and reporting of urothelial tumours of the urinary tract Available from: [https://www.enrc.eu/sites/default/files/Recommendations/ENCR%20Recommendation\\_UT\\_Jun2022\\_EN.pdf](https://www.enrc.eu/sites/default/files/Recommendations/ENCR%20Recommendation_UT_Jun2022_EN.pdf) [Accessed 19 July 2022].
34. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: Summary of the 2020 guidelines. *Eur Uro*. 2021;79(1):82-104.

**How to cite this article:** Caballero JM, Gili JM, Pereira JC, Gomáriz A, Castillo C, Martín-Baranera M. Systematic review of population-based bladder cancer registries: How criteria heterogeneity affects the comparison of incidences. *Cancer Med*. 2022;00:1-12. doi:10.1002/cam4.5494



Article

---

# Risk Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain: A Case–Control Study

---

José M. Caballero, José M. Gili, Juan C. Pereira, Alba Gomáriz, Carlos Castillo and Montserrat Martín-Baranera

## Special Issue

Urothelial Carcinoma: Clinical Diagnosis and Treatment

Edited by  
Prof. Dr. Massimiliano Creta





Article

# Risk Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain: A Case–Control Study

José M. Caballero <sup>1,2,\*</sup> , José M. Gili <sup>1</sup>, Juan C. Pereira <sup>1</sup>, Alba Gomáriz <sup>1</sup>, Carlos Castillo <sup>1</sup> and Montserrat Martín-Baranera <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaza Dr. Robert 5, 08221 Terrassa, Spain

<sup>2</sup> Department of Paediatrics, Obstetrics & Gynaecology and Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Edificio M Campus Universitario UAB, 08193 Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Department of Clinical Epidemiology, Consorci Sanitari Integral, Avinguda Josep Molins 29-41, 08906 Hospitalet de Llobregat, Spain

\* Correspondence: jcaballero@mutuaterrassa.es

**Abstract:** Bladder cancer (BC) is the most common of the malignancies affecting the urinary tract. Smoking and exposure to occupational and environmental carcinogens are responsible for most cases. Vallès Occidental is a highly industrialized area in north-eastern Spain with one of the highest incidences of BC in men. We carried out a case–control study in order to identify the specific risk factors involved in this area. Three hundred and six participants were included (153 cases BC and 153 controls matched for age and sex): in each group, 89.5% ( $n = 137$ ) were male and the mean age was 71 years (range 30–91; SD = 10.6). There were no differences between groups in family history, body mass index, or dietary habits. Independent risk factors for CV were smoking (OR 2.08; 95% CI 1.30–3.32;  $p = 0.002$ ), the use of analgesics in nonsmokers (OR 10.00; 95% CI 1.28–78.12;  $p = 0.028$ ), and profession (OR: 8.63; 95% CI 1.04–71.94;  $p = 0.046$ ). The consumption of black and blond tobacco, the use of analgesics in nonsmokers, and occupational exposures are risk factors for the development of BC in this area, despite the reduction in smoking in the population and the extensive measures taken in the last few decades in major industries to prevent exposure to occupational carcinogens.

**Keywords:** bladder cancer; risk factors; occupational exposure; smoking; analgesics



**Citation:** Caballero, J.M.; Gili, J.M.; Pereira, J.C.; Gomáriz, A.; Castillo, C.; Martín-Baranera, M. Risk Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain: A Case–Control Study. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 728. <https://doi.org/10.3390/jcm12020728>

Academic Editor: Massimiliano Creta

Received: 27 December 2022

Revised: 9 January 2023

Accepted: 13 January 2023

Published: 16 January 2023



**Copyright:** © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Bladder cancer (BC) is the most common of those affecting the urinary tract. Worldwide, BC is the seventh most common cancer diagnosed in men and the seventeenth in women. When only developed countries are considered, it ranks fourth and ninth in men and women, respectively. BC represents 4.4% of all new cancer diagnoses (excluding nonmelanoma skin cancer) in the United States and Europe [1].

The incidence of BC in Spain, adjusted for age to the Standard European Population, is 20.08 cases per 100,000 inhabitants (95% CI 13.9–26.3), one of the highest in Europe [2,3]. Vallès Occidental is a region of Catalonia located in the northeast of Spain with an extended industrial tradition, mainly textiles, in which a markedly elevated incidence of BC was detected in men in the 1990s [4]. This trend remains at present [5], with a crude rate of 62.6 (95% CI 55.0–70.1) in men and 6.8 (95% CI 4.4–9.3) in women, and an annual rate adjusted for the standard European population of 85.3 (95% CI 75.0–95.5) in men and 7.0 (95% CI 4.5–9.5) in women. In addition, although we do not have specific data on other types of cancer, the crude rate per 1000 inhabitants of active neoplasia in West Vallès Occidental in 2015 was significantly higher than that of the rest of Catalonia (29.17 vs. 21.85, respectively) [6].

The main risk factor for the development of bladder cancer is smoking, accounting for 50% of the cases [7,8]. The occupational exposure to carcinogens is the second most relevant risk factor, the estimation being that up to 10% of bladder cancers have their origin in occupational exposure [9].

Given the high incidence of BC in Vallès Occidental, the current study aims to identify the independent risk factors that may favour the development of BC in this setting.

## 2. Materials and Methods

A case–control study was designed to assess BC risk factors. Cases were identified in the area of the Hospital Universitari Mútua Terrassa, which serves a population of more than 260,000 inhabitants; inclusion criteria were being aged 18 years or more, and having a histologically confirmed diagnosis of primary BC during the years 2018–2019. Controls were obtained from hospital-recruited individuals without BC, matched with cases for sex and age ( $\pm 2$  years), during the same period. Both the cases and the controls had to be residents of the West Vallès Occidental health area. Cases with nonurothelial bladder tumors and recurrences were excluded from the study.

A sample size of at least 106 cases and 106 controls matched for age and sex was estimated, accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk of 0.2 in a bilateral contrast, to detect a minimum odds ratio of 2.5. It was assumed that the proportion of exposure to any of the studied factors in the control group would be 0.2 [10].

A survey was developed to obtain information through a direct interview, always conducted by the same urologist, who inquired about the patient's demographic and medical data, as well as about the risk factors under study. Possible risk factors included medical family history of BC; area of habitual residence; consumption of toxic substances, including black and blond tobacco (number of cigarettes per day and years of consumption) and alcohol intake (grams of alcohol per day and years of consumption); characteristics of diet in relation to the consumption of caffeinated or decaffeinated coffee (number of cups of coffee and years of consumption), intake of water from the public network or bottled (litters of water per day) and habitual consumption of animal fats; and analgesic intake. Subjects were asked if they used an analgesic at least once a week for a month or more before the date of inclusion in the study (date of diagnosis of BC in the cases). Those who responded positively were asked about the number of weekly analgesic tablets and the condition for which the drug was prescribed.

Finally, both current and past occupational exposures and years of exposure to each of them were recorded. After a descriptive analysis of every occupational exposure, both in cases and controls, the assessment of professions as a BC risk factor was based on a meta-analysis of 263 articles [11], in which 61 occupations were classified following the codes of the International Standard Classification of Occupations (ISCO-58) [12]; the corresponding odds ratio (OR) for BC for every employment was then estimated: 42 occupations showed an increased incidence of BC, while 6 had a lower incidence. In the present study, and for analysis purposes, to summarize the different occupations collected along the participants' working history, we assigned to every case and control the maximum risk of occupational exposure, expressed as the corresponding OR estimated in the above-mentioned meta-analysis [11].

This study was approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitari Mútua de Terrassa and conformed to the principles of the Declaration of Helsinki. All participants signed informed consent.

The statistical analysis of the data was carried out using the IBM SPSS version 26 program, including measures of central tendency and dispersion for the quantitative variables, and the frequencies with the corresponding percentages for the qualitative variables. For all the variables (risk factors) collected, the OR was initially obtained by means of a conditional logistic regression model, to account for matching, in which the dependent variable was a case or a control. The factors that showed statistical significance in the bivariate analysis were afterwards included in a multivariate conditional logistic

regression model to obtain the corresponding adjusted OR and their 95% confidence intervals. In this model, the possible interaction between tobacco, coffee, and analgesic consumption was explored.

### 3. Results

A total of 306 participants were included in the study: 153 cases and 153 controls matched for age and sex. In each group, 89.5% ( $n = 137$ ) of the participants were male. The mean age was 71.98 years (range 30–91; SD = 10.64) for the cases and 71.91 years (range 30–91; SD = 10.62) for the controls. The age distribution was identical in both groups, with 76.5% ( $n = 117$ ) older than 65 years.

#### 3.1. Family Background

There were no significant differences between cases and controls in terms of the presence of family history (68.8% vs. 31.3%,  $p = 0.123$ ) (Table 1) nor globally (OR = 2.20; 95% CI 0.76–6.33) (Table 2).

**Table 1.** Bivariate assessment of risk factors involved in bladder cancer in West Vallès Occidental.

| Variable                            |                                      | Cases         | Controls      | <i>p</i> -Value <sup>1</sup> |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| Family background of bladder cancer | <i>n</i> (%)                         | 11 (68.8)     | 5 (31.3)      | 0.123                        |
| Obesity (BMI > 30)                  | <i>n</i> (%)                         | 47 (30.7)     | 42 (27.5)     | 0.615                        |
| Blond tobacco                       | <i>n</i> (%)                         | 81 (52.94)    | 53 (34.64)    | <b>0.001</b>                 |
|                                     | Number cigarettes/day. mean (SD)     | 21.64 (12.10) | 15.64 (8.77)  | <b>0.002</b>                 |
|                                     | Years, mean (SD)                     | 35.95 (13.69) | 29.74 (15.73) | <b>0.017</b>                 |
| Black tobacco                       | <i>n</i> (%)                         | 68 (44.44)    | 38 (24.84)    | <b>&lt;0.0001</b>            |
|                                     | Number cigarettes/day. mean (SD)     | 21.99 (14.81) | 18.37 (11.71) | 0.198                        |
|                                     | Years, mean(SD)                      | 36.13 (16.24) | 32.13 (14.67) | 0.211                        |
| Caffeinated coffee                  | <i>n</i> (%)                         | 122 (79.74)   | 111 (72.55)   | 0.141                        |
|                                     | Number cups of coffee/day. mean (SD) | 2.04 (1.58)   | 2.05 (1.33)   | 0.946                        |
|                                     | Years, mean (SD)                     | 47.84 (20.78) | 45.92 (11.82) | 0.392                        |
| Decaffeinated coffee                | <i>n</i> (%)                         | 24 (15.69)    | 24 (15.69)    | 1.000                        |
|                                     | Number cups of coffee/day mean (SD)  | 2.33 (1.71)   | 1.54 (0.93)   | 0.052                        |
|                                     | Years, mean (SD)                     | 32.67 (18.67) | 45.79 (12.86) | <b>0.007</b>                 |
| Alcohol consumption                 | <i>n</i> (%)                         | 101 (66.01)   | 98 (64.05)    | 0.720                        |
|                                     | Grams of alcohol/day. mean (SD)      | 38.22 (26.24) | 31.33 (21.44) | <b>0.044</b>                 |
|                                     | Years. Mean (SD)                     | 47.90 (10.87) | 47.61 (9.56)  | 0.843                        |
| Tap water                           | <i>n</i> (%)                         | 53 (34.64)    | 47 (30.72)    | 0.465                        |
|                                     | Liters/day, mean (SD)                | 1.82 (2.07)   | 1.28 (0.51)   | 0.086                        |
| Bottled water                       | <i>n</i> (%)                         | 101 (66.01)   | 107 (69.93)   | 0.463                        |
|                                     | Liters/day, mean (SD)                | 2.02 (3.09)   | 1.27 (0.53)   | <b>0.013</b>                 |
| Animal fats                         | <i>n</i> (%)                         | 141 (92.16)   | 146 (95.42)   | 0.237                        |
|                                     | Quantity, mean (SD)                  | 2.96 (1.64)   | 3.09 (1.70)   | 0.52                         |
| Analgesics treatments               | <i>n</i> (%)                         | 58 (37.91)    | 28 (18.30)    | <b>&lt;0.0001</b>            |
|                                     | Tablets/week, mean (SD)              | 6.83 (2.33)   | 6.36 (1.64)   | 0.34                         |

*n* = number of individuals; SD: standard deviation. <sup>1</sup> Student *t* test for parametric variables and Mann–Whitney U for nonparametric variables, significance level <0.05. **In bold**, significant *p*-values.



**Table 2.** Odds ratio and 95% CI for the risk factors collected.

| Variable                            | Conditional Logistic Regression |                   |
|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                                     | OR (95% CI)                     | <i>p</i>          |
| Age                                 | 1.16 (0.83–1.63)                | 0.393             |
| Family background of bladder cancer | 2.20 (0.76–6.33)                | 0.144             |
| Body mass index (BMI)               | 1.03 (0.98–1.09)                | 0.217             |
| Obesity (BMI > 30)                  | 1.17 (0.71–1.92)                | 0.529             |
| Blond tobacco                       | <b>2.08 (1.30–3.32)</b>         | <b>0.002</b>      |
| Black tobacco                       | <b>2.67 (1.55–4.58)</b>         | <b>&lt;0.0001</b> |
| Caffeinated coffee                  | 1.61 (0.89–2.90)                | 0.112             |
| Decaffeinated coffee                | 1.00 (0.51–1.96)                | 1.000             |
| Alcohol consumption                 | 1.11 (0.66–1.87)                | 0.691             |
| Tap water                           | 1.18 (0.74–1.88)                | 0.480             |
| Bottled water                       | 0.85 (0.53–1.34)                | 0.480             |
| Animal fats                         | 1.83 (0.68–4.96)                | 0.232             |
| Analgesics treatments               | <b>2.67 (1.55–4.58)</b>         | <b>&lt;0.0001</b> |

OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval for OR. In bold, significant *p*-values OR (significance level < 0.05).

### 3.2. Body Mass Index

No differences in body mass index (BMI) were observed between either group. Mean BMI was  $28.62 \pm 4.24$  in cases and  $28.04 \pm 3.93$  in controls ( $p = 0.21$ ). The percentage of patients with obesity (BMI > 30) was similar between groups (30.7% in cases; 27.5% in controls;  $p = 0.615$ ) (Table 1).

### 3.3. Smoking

On the one hand, blond tobacco was a risk factor for developing BC (OR 2.08; 95% CI 1.30–3.32;  $p = 0.002$ ). The proportion of blond tobacco smokers was statistically different between cases and controls (52.94%,  $n = 81$  vs. 34.64%,  $n = 53$ ;  $p = 0.001$ ). The differences remained statistically significant between groups when comparing the number of cigarettes per day ( $p = 0.002$ ) and the years they have been smoking ( $p = 0.017$ ). On the other hand, black tobacco was also a risk factor for developing BC (OR 2.67; 95% CI 1.55–4.58;  $p < 0.0001$ ) (Tables 1 and 2). Significant differences were found in the proportion of black tobacco smoking between cases and controls (44.44% ( $n = 68$ ) vs. 24.84% ( $n = 38$ ),  $p < 0.0001$ ). However, no significant differences were observed in the number of daily cigarettes and the years of consumption of black tobacco in smokers of both groups.

### 3.4. Diet

The proportion of subjects consuming caffeinated or decaffeinated coffee, alcohol, tap or bottled water, and animal fats did not statistically differ between cases and controls. Controls had been consuming decaffeinated coffee for more years than cases ( $p = 0.007$ ). Among the subjects who consumed alcohol, the patients with BC had a higher daily alcohol intake than those in the control group ( $p = 0.044$ ), without any differences in the years of consumption. Overall, no variables related to diet seemed to behave as risk factors for developing BC (Tables 1 and 2).

### 3.5. Analgesics Treatments

Eighty-six subjects were taking analgesics (seven tablets weekly in 73 subjects). There was a statistically significant difference in the consumption of analgesics between the

cases (37.91%,  $n = 58$ ) and the controls (18.30%,  $n = 28$ ) ( $p < 0.0001$ ) (Table 1). Analgesic consumption was a risk factor for developing BC (OR 2.67; 95% CI 1.55–4.58) (Table 2). None of the subjects had been prescribed pain-relieving drugs for BC.

To explore the possible interaction between tobacco, coffee consumption, and analgesics, first-order interaction terms were included in a conditional logistic regression model. The interaction between tobacco and coffee was not significant (neither for the global coffee variable, nor for the caffeinated coffee variable); in contrast, a significant interaction between tobacco and analgesics was pointed out ( $p = 0.012$ ). Therefore, conditional odds ratios for coffee and analgesic consumption were estimated after stratifying by smoking (Table 3). In that way, analgesics showed a statistically significant association with bladder cancer in nonsmokers (OR 10.00; 95% CI 1.28–78.12;  $p = 0.028$ ) but not in smokers (OR= 1.080; 95% CI 0.83–3.90;  $p = 0.136$ ).

**Table 3.** Estimated odds ratios for coffee and analgesics consumption as risk factors for bladder cancer, stratified by smoking status.

| Variable                       | Cases<br>( $n = 152$ )<br>$n$ (No/Yes) | Controls<br>( $n = 152$ )<br>$n$ (No/Yes) | Nonsmoker                 |                         | Smoker           |                         |
|--------------------------------|--|---|---------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
|                                |  |   | OR (95% CI)               | $p$ -Value <sup>1</sup> | OR (95% CI)      | $p$ -Value <sup>1</sup> |
| Coffee consumption             | 17/136                                 | 24/129                                    | 1.00 (0.14–7.10)          | 1.000                   | 0.43 (0.11–1.66) | 0.220                   |
| Caffeinated coffee consumption | 31/122                                 | 42/111                                    | 1.50 (0.25–8.98)          | 0.657                   | 0.82 (0.34–1.97) | 0.655                   |
| Analgesics treatment           | 95/58                                  | 125/28                                    | <b>10.00 (1.28–78.12)</b> | <b>0.028</b>            | 1.80 (0.83–3.90) | 0.136                   |

Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) were estimated by means of conditional logistic regression. **In bold**,  $p$ -values and significant OR (<sup>1</sup> significance level  $< 0.05$ ).

### 3.6. Occupational Exposure

When recording work history both in cases and controls, many different occupations were listed, leading to very small numbers in most of the professions (Table 4). Due to this high variability of working settings, the role of occupational exposure in relation to bladder cancer was assessed by using the previously defined variable, which assigned to each subject the estimated OR corresponding to the profession with the maximum estimated occupational risk for BC. Therefore, the occupational level of estimated risk of BC ranged in the study sample from 0.69 to 1.58, with percentiles 25, 50, and 75 being 1.10, 1.11, and 1.17, respectively. There was a statistically significant association between bladder cancer (being case or control) and the occupational level of risk for BC (OR = 6.72; 95% CI 1.06–42.7;  $p = 0.043$ ). More than 75% of the cases and controls were retired at the time of inclusion in the study (76.47% in cases and 78.43 in controls,  $p = 0.682$ ).

**Table 4.** Comparison between cases and controls of the different types of occupation and the years spent.

| Occupational |                 | Cases         | Controls      | $p$ -Value <sup>1</sup> |
|--------------|-----------------|---------------|---------------|-------------------------|
| Homemaker    | $n$ (%)         | 7             | 1             | <b>0.032</b>            |
|              | Mean years (SD) | 49.14 (13.09) | 60            | 0.467                   |
| Textile      | $n$ (%)         | 30            | 21            | 0.167                   |
|              | Mean years (SD) | 24.70 (16.79) | 27.95 (18.14) | 0.513                   |
| Mechanic     | $n$ (%)         | 17            | 9             | 0.102                   |
|              | Mean years (SD) | 26.65 (19.93) | 20.78 (14.90) | 0.447                   |
| Truck driver | $n$ (%)         | 9             | 12            | 0.652                   |
|              | Mean years (SD) | 20.67 (13.53) | 28.92 (14.38) | 0.198                   |
| Painter      | $n$ (%)         | 9             | 5             | 0.275                   |
|              | Mean years (SD) | 26.89 (19.20) | 20.40 (13.76) | 0.520                   |

**Table 4.** *Cont.*

| Occupational   |                  | Cases         | Controls      | <i>p</i> -Value <sup>1</sup> |
|----------------|------------------|---------------|---------------|------------------------------|
| Rubber-plastic | <i>n</i> (%)     | 3             | 1             | 0.623                        |
|                | Mean years (SD)  | 9.67 (8.39)   | 39.00         | 0.094                        |
| Asbestos       | <i>n</i> (%)     | 2             | 0             | 0.498                        |
|                | Mean years (SD)  | 9.00 (9.90)   | -             | -                            |
| Printing       | <i>n</i> (%)     | 5             | 3             | 0.723                        |
|                | Mean years (SD)  | 36.00 (20.16) | 40.00 (12.77) | 0.772                        |
| Agriculture    | <i>n</i> (%)     | 17            | 8             | 0.093                        |
|                | Mean years (SD)  | 13.29 (10.60) | 8.75 (2.05)   | 0.247                        |
| Laundry        | <i>n</i> (%)     | 1             | -             | -                            |
|                | Mean years (SD)  | 6.00          | -             | -                            |
| Building       | <i>n</i> (%)     | 30            | 28            | 0.884                        |
|                | Mean years (SD)  | 31.17 (17.88) | 24.36 (17.87) | 0.153                        |
| Welder         | <i>n</i> (%)     | 2             | 2             | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)  | 46.00 (5.66)  | 30.00 (21.21) | 0.411                        |
| Hairdressing   | <i>n</i> (%)     | 1             | 3             | 0.315                        |
|                | Mean years (SD)) | 8.00          | 35.67 (23.12) | 0.409                        |
| Dyes           | <i>n</i> (%)     | 2             | 0             | 0.498                        |
|                | Mean years (SD)  | 3.50 (0.70)   | -             | -                            |
| Metallurgy     | <i>n</i> (%)     | 17            | 24            | 0.314                        |
|                | Mean years (SD)  | 21.82 (12.04) | 26.67 (19.76) | 0.375                        |
| Chemistry      | <i>n</i> (%)     | 7             | 6             | 0.777                        |
|                | Mean years (SD)  | 25.71 (13.99) | 34.67 (16.70) | 0.315                        |
| Mining         | <i>n</i> (%)     | 1             | 0             | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)  | 2.00          | -             | -                            |
| Fire-fighter   | <i>n</i> (%)     | 0             | 1             | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)  | -             | 35.00         | -                            |
| Electricity    | <i>n</i> (%)     | 5             | 53            | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)) | 33.00 (17.19) | 1.80 (14.38)  | 0.908                        |
| Feeding        | <i>n</i> (%)     | 4             | 8             | 0.378                        |
|                | Mean years (SD)  | 12.75 (15.15) | 22.62 (15.24) | 0.314                        |
| Sales          | <i>n</i> (%)     | 20            | 22            | 0.740                        |
|                | Mean years (SD)) | 29.35 (15.94) | 30.14 (16.27) | 0.875                        |
| Waiter         | <i>n</i> (%)     | 7             | 7             | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)  | 19.57 (15.10) | 16.00 (15.71) | 0.672                        |
| Health area    | <i>n</i> (%)     | 5             | 5             | 1.00                         |
|                | Mean years (SD)  | 35.60 (11.54) | 20 (11.25)    | 0.062                        |
| Office         | <i>n</i> (%)     | 18            | 21            | 0.732                        |
|                | Mean years (SD)  | 35.61 (14.62) | 38.24 (13.84) | 0.568                        |
| Teaching       | <i>n</i> (%)     | 1             | 10            | <b>0.010</b>                 |
|                | Mean years (SD)  | 4.00          | 36.40 (5.08)  | <b>&lt;0.0001</b>            |
| Others         | <i>n</i> (%)     | 29            | 32            | 0.775                        |
|                | Mean years (SD)  | 29.03 (14.40) | 32.66 (15.67) | 0.353                        |

*n* = number of individuals; <sup>1</sup> In bold, *p*-value and significant OR (significance level <0.05).

### 3.7. Multivariable Model

Finally, factors that have shown a statistically significant association with being a case of BC in the bivariate analysis were considered for inclusion in a multivariable conditional logistic regression model (Table 5). Adjusted by tobacco consumption and intake

of analgesics, the occupational level of exposure was an independent risk factor for the development of BC (OR: 8.63, 95% CI 1.04–71.94,  $p = 0.046$ ).

**Table 5.** Independent predictive factors of bladder cancer. Conditional logistic regression model.

|                   | B     | p-Value <sup>1</sup> | OR    | 95.0% CI for OR |        |
|-------------------|-------|----------------------|-------|-----------------|--------|
|                   |       |                      |       | Lower           | Upper  |
| Occupational risk | 2.156 | <b>0.046</b>         | 8.634 | 1.036           | 71.941 |
| Blond tobacco     | 1.272 | <b>&lt;0.0001</b>    | 3.567 | 1.917           | 6.639  |
| Dark tobacco      | 1.448 | <b>&lt;0.0001</b>    | 4.255 | 2.178           | 8.311  |
| Analgesics        | 0.912 | <b>0.004</b>         | 2.490 | 1.336           | 4.643  |

<sup>1</sup> In bold,  $p$ -values and significant OR (significance level  $<0.05$ ).

#### 4. Discussion

The incidence of BC in Vallès Occidental remains one of the highest in men and one of the lowest in women, at a European and global level, despite the decline in tobacco consumption and industrial activity over the years [6]. Compared to data published during the period 1992–1994, both the crude annual incidence and age-adjusted incidence have increased in both sexes, although the increase in men is notably higher [5,13]. The high incidence of BC in men, some 25 years later, could be related to a high prevalence in this area of well-known risk factors such as smoking, residence in industrialized areas, and occupational exposure to certain carcinogenic products [13,14]. The analysis of possible environmental factors involved in this area showed that although the annual average concentrations of possible air and water pollutants were within the regulatory limit values, the maximum levels detected were usually higher than what was established [6]. In this case–control study, we try to identify other risk factors specifically related to BC in our health area.

The genetic involvement in bladder cancer is becoming increasingly well known. The risk of BC is twice as high in first-degree relatives of patients with BC, in relation to certain inherited genetic factors [7,15]. However, because of a lack of statistical power, the current results did not find significant differences between cases and controls in the presence of family history.

Smoking is also an important risk factor for BC in our area, both for dark tobacco and blond tobacco. Interestingly, both the number of daily cigarettes consumed and the years of smoking are significantly higher in the cases than in the controls for light tobacco, but not for dark tobacco. Although dark tobacco had traditionally been attributed a much higher risk than blond tobacco, the largest study to evaluate the effects of dark tobacco versus the use of blond tobacco on BC in Spain showed that the risk was only 40% higher for dark tobacco smokers compared to blond tobacco smokers, and this difference was not statistically significant [16]. In addition, smoking continues to be an important risk factor in our environment despite a significant decreased prevalence over time [6]. In Catalonia, in 1994, the prevalence of smokers in the population over 15 years of age was 42.3% in men and 20.7% in women. In 2018, the prevalence in men decreased to 30.9, although it remained high in the 35–44 age group (40.3%). In women, however, the 2018 prevalence of smoking was unchanged (20.5%), the highest figures being found between 25–34 years (31.6%). Previous studies showed that only 15.1% of the BC cases diagnosed during 1993–1995 in the Vallès Occidental had never smoked [13,17].

Various dietary factors have been investigated in numerous studies as likely risk factors for developing BC, with conflicting results. Although a higher fluid intake has been suggested to reduce the incidence of BC by diluting carcinogenic substances and promoting more frequent urination, thus limiting their effect on urothelial cells, studies focused on this hypothesis have not been able to validate it [18,19]. The chlorination of water, with the consequent level of trihalomethanes, has been considered an important carcinogenic

risk of BC [20], and some studies have cited a higher BC risk in consumers of tap water due to the presence of trihalomethanes [21], or even as a risk factor independently of the chlorination [22]. Traditionally, coffee intake had been associated with a slight increase in the incidence of BC in smokers [22]. A recent meta-analysis of 10 cohorts and some case-control studies found no evidence of an association between BC and coffee intake [23]; nor has alcohol has been shown to be a risk factor for BC [24]. Finally, some studies have observed a relationship between the consumption of processed meat and animal proteins, and an increased risk of BC [25,26]. We have not found differences between cases and controls in any risk factor related to diet (consumption of coffee, alcohol, bottled or tap water, and animal fats). The fact that the subjects in the control group had been consuming decaffeinated coffee for more years could suggest a doubtful protective effect against BC.

Overweight and obesity have been described as risk factors in BC [27]. BMI has been associated with a linear rise in BC, with risk increasing by 4.2% for each increase of 5 mg/m<sup>2</sup>. However, this relationship may be biased by the fact that high BMIs are related to bad habits, such as little physical activity and inadequate diet [28]. In our study, we found no relationship between BC and BMI.

The association between the use of different types of analgesics and BC risk is controversial. On the one hand, there was strong experimental and epidemiological evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitors might have a potential as cancer chemopreventive agents [29]. For example, ibuprofen, naproxen, indomethacin, piroxicam, and celecoxib inhibit BC development in a variety of human and animal models [29,30]. However, other studies describe an increased risk of BC associated with the use of phenacetin-containing analgesics, particularly with longer use. There are doubts about the association of paracetamol with BC, even though it is a metabolite of phenacetin [31,32]. Nor was regular use of any NSAID, including aspirin, associated with a statistically significant lower BC risk [31]. In a meta-analysis that included 17 articles on BC risk and analgesic use (8 cohort studies and 9 case-control studies), with a total of 10,618 cases of bladder cancer, there was no significant association between paracetamol use, aspirin, or other types of NSAIDs and BC risk [33]. However, NSAID use has been significantly associated with a 43% reduction in BC risk among nonsmokers but not among active smokers [15]. COX-2 expression is associated with increased tumor development. In smokers, both the expression and the activity of COX-2 are increased in urothelial tissues, but the anticancer effects of NSAIDs against COX-2 seem to be counteracted by the carcinogenic effect of smoking [34]. Our study did not show any protective effect of analgesics. In addition, the use of analgesics was related to BC in nonsmokers, thus being a risk factor independent of tobacco.

Occupational exposure to carcinogens such as aromatic amines (benzidine, 4-aminobiphenyl, 2-naphthylamine, 4-chloro-o-toluidine), polycyclic aromatic hydrocarbons, and chlorinated hydrocarbons, is considered the second most important risk factor for BC after smoking [9,11,15]. Approximately 20–25% of all BC are related to such exposure, mainly in industrial areas where paint, dyes, rubber, textiles, leather, metals, and petroleum products are processed, with a latency period of several decades [35]. Although in recent years the extent and pattern of occupational exposure have drastically changed due to an improved awareness of occupational safety measures [9], some occupations, such as those in the chemical sector, are still considered as risk factors; rubber, textile, printing, and other industries are probably linked to exposure to carcinogenic agents. The relationship of BC with hair dye, or even with the hairdressing professional who handles such products, is still controversial [9].

In our environment, our data pointed to profession as a risk factor for developing BC, independently of tobacco and analgesics consumption. A meta-analysis of 263 publications [11] concluded that although there is evidence of a decrease in the incidence and occupational mortality of BC, certain occupations are still associated with a high incidence or greater risk of mortality from BC: there is an increase in the incidence of BC in 42 of 61 occupations analyzed and of BC-specific mortality in 16 of 40, although not all studies

had explored specific mortality. The highest combined incidence risks are seen in tobacco workers (RR 1.72, 95% CI 1.37–2.15) and dye workers (RR 13.4, 95% CI 1.5–48.2). However, the highest RR reported in any study was for factory workers overall (RR 16.6; 95% CI, 2.1–131.3). In terms of grouped disease-specific mortality, it is higher for metal workers (RR, 10.2; 95% CI, 6.89–15.09) and gardeners (RR, 5.5; 95% CI, 0.84–35.89) with the highest disease-specific mortality reported in any study for chemical workers (RR, 27.1; 95% CI, 11.7–53.4) [11]. These high BC incidences and mortality persist despite improvements in workplace safety measures, and efforts to reduce the impact of BC on workers should be directed at the highest-risk occupations.

The textile industry constituted the economic base of the Vallès Occidental region from the mid-19th century to the 1970s. This fact justified the performance of BC incidence and population-based case–control studies whose objectives were to assess occupational risk factors for BC in this area [5,13,17]. These studies demonstrated that tobacco consumption was strongly associated with BC [13]. However, when analyzing BC risk associated with exposure in the textile industry as part of a large case–control study carried out in five areas of Spain (Asturias, Alicante, Barcelona, Tenerife and Vallès/Bages), working in the textile industry was not associated with a higher BC risk. However, specific occupations within the textile industry (for example, weavers) and specific locations (winding, warping and gluing, and weaving room), as well as having contact with specific materials (synthetics and cotton), showed an increased BC risk [14].

A limitation of this case–control study is the small sample size, which does not allow us to make comparisons between men and women in terms of tobacco consumption, use of analgesics, and professions. It would also have been interesting to have information on the type of analgesics being consumed, to assess the differences between steroidal drugs and NSAIDs.

## 5. Conclusions

We conclude that consumption of black and blond tobacco, the use of analgesics in nonsmoking patients, and profession are independent risk factors for the development of BC in our environment. The decline in smoking in the population, especially in men, and the improvements in job security have not been sufficient to reduce this high incidence of BC.

**Author Contributions:** J.M.C. and M.M.-B. contributed to the study conception and design. J.M.C. contributed to data collection. J.M.C. and M.M.-B. were responsible for data analysis and data interpretation. J.M.C. and M.M.-B. were responsible for manuscript writing. J.M.G., J.C.P., A.G. and C.C. Authors have read and corrected the final version of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics and Research Committee of the Hospital Universitari Mútua de Terrassa (date of approval 18 July 2018).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** Data sharing is not applicable to this article as no datasets were generated or analyzed during the current study.

**Acknowledgments:** This research has been carried out within the framework of the doctoral program of Methodology of Biomedical Research and Public Health at the Department of Pediatrics, Obstetrics & Gynecology and Preventative Medicine at the Autonomous University of Barcelona.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Babjuk, M.; Oosterlinck, W.; Sylvester, R.; Kaasinen, E.; Böhle, A.; Palou-Redorta, J.; Rouprêt, M.; European Association of Urology (EAU). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur. Urol.* **2011**, *59*, 997–1008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Miñana, B.; Cózar, J.M.; Palou, J.; Urzaiz, M.U.; Medina-Lopez, R.A.; Ríos, J.S.; de la Rosa-Kehrmann, F.; Chantada-Abal, V.; Lozano, F.; Ribal, M.J.; et al. Bladder cancer in Spain 2011: Population based study. *J. Urol.* **2014**, *191*, 323–328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Antoni, S.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Znaor, A.; Jemal, A.; Bray, F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur. Urol.* **2017**, *71*, 96–108. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Urrutia, G.; Serra, C.; Bonfill, X.; Bastús, R.; Grupo Trabajo para el Estudio del Cáncer de Vejiga Urinaria en la Comarca del Valles Occidental. Incidencia del cáncer de vejiga urinaria en un área industrializada de España [Incidence of urinary bladder cancer in an industrialized area of Spain]. *Gac. Sanit.* **2002**, *16*, 291–297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Caballero, J.M.; Pérez-Márquez, M.; Gili, J.M.; Pereira, J.C.; Gomáriz, A.; Castillo, C.; Martin-Baranera, M. Environmental Factors Involved in the High Incidence of Bladder Cancer in an Industrialized Area in North-Eastern Spain. *J. Environ. Public Health* **2022**, *2022*, 1051046. [[CrossRef](#)]
6. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. *Servei Català de la Salut. Pla Estratègic Sanitari del Vallès Occidental 2017–2020. Part B. Anàlisi de Situació [Vallès Occidental Health Strategic Plan 2017–2020. Part B. Situation Analysis]*; Barcelona Institute for Global Health: Barcelona, Spain, 2018.
7. Burger, M.; Catto, J.W.; Dalbagni, G.; Grossman, H.B.; Herr, H.; Karakiewicz, P.; Kassouf, W.; Kiemeny, L.A.; La Vecchia, C.; Shariat, S.; et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur. Urol.* **2013**, *63*, 234–241. [[CrossRef](#)]
8. Freedman, N.D.; Silverman, D.T.; Hollenbeck, A.R.; Schatzkin, A.; Abnet, C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* **2011**, *17*, 737–745. [[CrossRef](#)]
9. Anttila, S.; Boffetta, P. *Occupational Cancers*, 2nd ed.; Springer Nature: Cham, Switzerland, 2020. [[CrossRef](#)]
10. Farzaneh, F.; Mehrparvar, A.H.; Lotfi, M.H. Occupations and the Risk of Bladder Cancer in Yazd Province: A Case-Control Study. *Int. J. Occup. Environ. Med.* **2017**, *8*, 191–198. [[CrossRef](#)]
11. Cumberbatch, M.G.; Cox, A.; Teare, D.; Catto, J.W. Contemporary Occupational Carcinogen Exposure and Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA. Oncol.* **2015**, *1*, 1282–1290. [[CrossRef](#)]
12. Pukkala, E.; Martinsen, J.I.; Lynge, E.; Gunnarsdottir, H.K.; Sparén, P.; Tryggvadottir, L.; Weiderpass, E.; Kjaerheim, K. Occupation and cancer-follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.* **2009**, *48*, 646–790. [[CrossRef](#)]
13. Serra, C. Ocupació i Càncer de Bufeta Urinària al Vallès Occidental. [Occupation and Bladder Cancer in the Vallès Occidental]. Ph.D. Thesis, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, 2002. Available online: <http://hdl.handle.net/10803/4587> (accessed on 3 June 2020). (In Catalan)
14. Serra, C.; Kogevinas, M.; Silverman, D.T.; Turuguet, D.; Tardon, A.; Garcia-Closas, R.; Carrato, A.; Castaño-Vinyals, G.; Fernandez, F.; Stewart, P.; et al. Work in the textile industry in Spain and bladder cancer. *Occup. Environ. Med.* **2008**, *65*, 552–559. [[CrossRef](#)]
15. Cumberbatch, M.G.K.; Jubber, I.; Black, P.C.; Esperto, F.; Figueroa, J.D.; Kamat, A.M.; Kiemeny, L.; Lotan, Y.; Pang, K.; Silverman, D.T.; et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur. Urol.* **2018**, *74*, 784–795. [[CrossRef](#)]
16. Samanic, C.; Kogevinas, M.; Dosemeci, M.; Malats, N.; Real, F.X.; Garcia-Closas, M.; Serra, C.; Carrato, A.; García-Closas, R.; Sala, M.; et al. Smoking and bladder cancer in Spain: Effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2006**, *15*, 1348–1354. [[CrossRef](#)]
17. Serra, C.; Bonfill, X.; Sunyer, J.; Urrutia, G.; Turuguet, D.; Bastús, R.; Roqué, M.; Mannelte, A.; Kogevinas, M.; Working Group on the Study of Bladder Cancer in the County of Vallès Occidental. Bladder cancer in the textile industry. *Scand. J. Work Environ. Health* **2000**, *26*, 476–481. [[CrossRef](#)]
18. Zhou, J.; Kelsey, K.T.; Giovannucci, E.; Michaud, D.S. Fluid intake and risk of bladder cancer in the Nurses' Health Studies. *Int. J. Cancer* **2014**, *135*, 1229–1237. [[CrossRef](#)]
19. Liu, Q.; Liao, B.; Tian, Y.; Chen, Y.; Luo, D.; Lin, Y.; Li, H.; Wang, K.J. Total fluid consumption and risk of bladder cancer: A meta-analysis with updated data. *Oncotarget* **2017**, *8*, 55467–55477. [[CrossRef](#)]
20. Michaud, D.S.; Kogevinas, M.; Cantor, K.P.; Villanueva, C.M.; Garcia-Closas, M.; Rothman, N.; Malats, N.; Real, F.X.; Serra, C.; Garcia-Closas, R.; et al. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ. Health Perspect.* **2007**, *115*, 1569–1572. [[CrossRef](#)]
21. Villanueva, C.M.; Cantor, K.P.; Cordier, S.; Jaakkola, J.J.; King, W.D.; Lynch, C.F.; Porru, S.; Kogevinas, M. Disinfection byproducts and bladder cancer: A pooled analysis. *Epidemiology* **2004**, *15*, 357–367. [[CrossRef](#)]
22. Villanueva, C.M.; Cantor, K.P.; Grimalt, J.O.; Malats, N.; Silverman, D.; Tardon, A.; Garcia-Closas, R.; Serra, C.; Carrato, A.; Castaño-Vinyals, G.; et al. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *165*, 148–156. [[CrossRef](#)]
23. Loomis, D.; Guyton, K.Z.; Grosse, Y.; Lauby-Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Mattock, H.; Straif, K.; et al. Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, 877–878. [[CrossRef](#)]

24. Botteri, E.; Ferrari, P.; Roswall, N.; Tjønneland, A.; Hjartåker, A.; Huerta, J.M.; Fortner, R.T.; Trichopoulou, A.; Karakatsani, A.; La Vecchia, C.; et al. Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *Int. J. Cancer* **2017**, *141*, 1963–1970. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Catsburg, C.E.; Gago-Dominguez, M.; Yuan, J.M.; Castela, J.E.; Cortessis, V.K.; Pike, M.C.; Stern, M.C. Dietary sources of N-nitroso compounds and bladder cancer risk: Findings from the Los Angeles bladder cancer study. *Int. J. Cancer* **2014**, *134*, 125–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Allen, N.E.; Appleby, P.N.; Key, T.J.; Bueno-de-Mesquita, H.B.; Ros, M.M.; Kiemene, L.A.; Tjønneland, A.; Roswall, N.; Overvad, K.; Weikert, S.; et al. Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int. J. Cancer* **2013**, *132*, 635–644. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Sun, J.W.; Zhao, L.G.; Yang, Y.; Ma, X.; Wang, Y.Y.; Xiang, Y.B. Obesity and risk of bladder cancer: A dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0119313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Reulen, R.C.; de Vogel, S.; Zhong, W.; Zhong, Z.; Xie, L.P.; Hu, Z.; Deng, Y.; Yang, K.; Liang, Y.; Zeng, X.; et al. Physical activity and risk of prostate and bladder cancer in China: The South and East China case-control study on prostate and bladder cancer. *PLoS ONE* **2017**, *12*, e0178613. [[CrossRef](#)]
29. La Rochelle, J.; Kamat, A.; Grossman, H.B.; Pantuck, A. Chemoprevention of bladder cancer. *BJU. Int.* **2008**, *102*, 1274–1278. [[CrossRef](#)]
30. Liu, X.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Huang, M.; Deng, W.; Wang, Y.; Zhou, X.; Chen, L.; Li, Y.; Zeng, T.; et al. Celecoxib inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer via the miRNA-145/TGFBR2/Smad3 axis. *Int. J. Mol. Med.* **2019**, *44*, 683–693. [[CrossRef](#)]
31. Fortuny, J.; Kogevinas, M.; Zens, M.S.; Schned, A.; Andrew, A.S.; Heaney, J.; Kelsey, K.T.; Karagas, M.R. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: A population based case control study. *BMC Urol.* **2007**, *7*, 13. [[CrossRef](#)]
32. Pommer, W.; Bronder, E.; Klimpel, A.; Helmert, U.; Greiser, E.; Molzahn, M. Urothelial cancer at different tumour sites: Role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1999**, *14*, 2892–2897. [[CrossRef](#)]
33. 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**, *8*, e70008. [[CrossRef](#)]
34. Badawi, A.F.; Habib, S.L.; Mohammed, M.A.; Abadi, A.A.; Michael, M.S. Influence of cigarette smoking on prostaglandin synthesis and cyclooxygenase-2 gene expression in human urinary bladder cancer. *Cancer Invest.* **2002**, *20*, 651–656. [[CrossRef](#)]
35. Witjes, J.A.; Bruins, H.M.; Cathomas, R.; Compérat, E.M.; Cowan, N.C.; Gakis, G.; Hernández, V.; Espinós, E.E.; Lorch, A.; Neuzillet, Y.; et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur. Urol.* **2021**, *79*, 82–104. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.