

## Incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga en Costa Rica y Panamá, 2007-2013

(Incidence and mortality of bladder cancer in Costa Rica and Panama, 2007-2013)

Aziza Maklouf-Quirós,<sup>1</sup> Marianela Arrunátegui-Dickson,<sup>2</sup> Marianne Chacón-Araya,<sup>3</sup> Roy Wong-McClure,<sup>4</sup> Allan Ramos-Esquivel<sup>5</sup>

### Resumen

**Objetivo:** se desconoce el comportamiento epidemiológico del cáncer de vejiga en Panamá y Costa Rica; globalmente, se reporta un aumento de la incidencia de dicha patología. Este estudio tiene como propósito reportar la incidencia, mortalidad y severidad del cáncer de vejiga, durante el período comprendido entre 2007 y 2013, en ambos países.

**Métodos:** se realiza un análisis epidemiológico transversal en el periodo comprendido entre 2007 y 2013, contemplando los casos incidentes y fallecidos por cáncer de vejiga en Costa Rica y Panamá. La tasa de incidencia y mortalidad anual para cada uno de los países y según sexo fue estimada de acuerdo con las proyecciones anuales de población. La severidad del comportamiento de la esta neoplasia se evaluó mediante la razón de incidencia / mortalidad.

**Resultados:** se identifica un total de 2048 casos de cáncer de vejiga. Se evidencia un aumento de las tasas de incidencia y mortalidad en los últimos 3 años del periodo de estudio, con un compromiso mayor en el sexo masculino. La tasa de incidencia aumentó de 2007 a 2013 en un 42,3 % en Costa Rica y un 71,4 % en Panamá. En dicho periodo, la mortalidad aumentó un 25,9 % para Costa Rica y un 44,7 % para Panamá. La razón de incidencia / mortalidad se mantuvo estable para ambos países durante el periodo de estudio.

**Conclusión:** existe una tendencia creciente en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de vejiga, en Costa Rica y Panamá.

**Descriptor:** neoplasias de la vejiga urinaria, epidemiología, mortalidad, incidencia.

### Abstract

**Aim:** The incidence and mortality of bladder cancer has increased in some regions of the world. However, the epidemiological profile of this neoplasia is largely unknown in Panama and Costa Rica. Therefore, the aim of this study was to report the incidence, mortality, and severity of this disease during years 2007 to 2013.

**Methods:** An epidemiological cross-sectional study was conducted between 2007 and 2013 with all incident and mortality cases of bladder cancer in Costa Rica and Panama. The annual incidence and mortality rates for each country, and according by sex were estimated based on the annual population estimates. The incidence/mortality ratio was estimated as a measure to evaluate the severity of the pathology.

**Results:** A total of 2048 cases of bladder cancer were included. During the last 3 years of the study period we detected an increased in incidence and mortality rates, predominately in males.

#### Afiliación de los autores:

<sup>1</sup>Roche, San José, Costa Rica.

<sup>2</sup>Roche, Panamá, Panamá.

<sup>3</sup>Roche, Centroamérica y Caribe.

<sup>4</sup>Epidemiología, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica. <sup>5</sup>Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.

**Fuentes de Apoyo:** Esta publicación fue patrocinada por Roche Servicios S.A.

**Conflicto de interés:** Allan Ramos-Esquivel recibió honorarios por parte de Roche S.A. para la redacción del manuscrito.

**Contribución de los autores:** todos los autores contribuyeron de igual manera en la concepción, el diseño y la revisión del artículo en su versión final. Roy Wong-McClure participó además en el análisis de los datos y Allan Ramos-Esquivel, en la redacción de las primeras versiones del manuscrito.

✉ aziza.maklouf@roche.com

The incidence rate increased from year 2007 to year 2013 in 42.3% and 71.4% in Costa Rica and Panama, respectively. During the same period the mortality rate also increased 25.9% in Costa Rica and 44.7% in Panama. The incidence/ mortality rate had a steady behavior during the study period.

**Conclusion:** These findings confirm a growing trend in the incidence and mortality rates of bladder cancer in Costa Rica and Panama.

Keywords: Urinary bladder neoplasm, Epidemiology, Mortality, Incidence.

**Fecha recibido:** 26 de noviembre 2018

**Fecha aprobado:** 23 de mayo 2019

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer constituye a nivel global una de las principales causas de muerte, con más de 9 millones de decesos reportados anualmente. En Centroamérica, caracterizada por estar constituida por países de ingresos bajos y medios, está experimentando rápidas transformaciones demográficas y epidemiológicas, entre las que destaca el cambio del perfil de patologías que afectan a la población. Para esta región se ha descrito una migración de la prevalencia de enfermedades infectocontagiosas con una mayor frecuencia de enfermedades crónicas no transmisibles, como el cáncer y la enfermedad cardiovascular, las cuales constituyen los retos más relevantes en el perfil epidemiológico en salud pública.<sup>2,3</sup>

En los países centroamericanos, el cáncer ocupa el segundo lugar como causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.<sup>2,4</sup> Este hecho se ha atribuido a inadecuados estilos de vida, tales como el sedentarismo, dietas no saludables y la exposición a carcinógenos como el tabaco y el alcohol. Estos factores, aunados al envejecimiento progresivo de la población, contribuyen a una mayor incidencia de enfermedades malignas, como el cáncer vesical.

De acuerdo con los datos de la OMS (Globocan), el cáncer de vejiga se ha convertido en un reto a nivel mundial, debido al incremento sostenido de su incidencia y mortalidad, con un estimado de 430 000 nuevos casos diagnosticados durante 2012,<sup>4</sup> en estrecha asociación con el envejecimiento poblacional y el hábito del tabaquismo, el cual es responsable de aproximadamente un 50 % de los cánceres de vejiga.<sup>5,6</sup>

A pesar de que los datos epidemiológicos sobre la incidencia y mortalidad de los cánceres son reportados de forma periódica, en muchas ocasiones se omite el análisis de la tendencia de tales variables en el tiempo, lo cual se considera un insumo valioso para la puesta en marcha de intervenciones que puedan modificar tales indicadores.

El objetivo de este análisis es describir la incidencia, mortalidad y severidad del cáncer de vejiga durante el periodo comprendido entre 2007 y 2013, para Panamá y Costa Rica. Esta descripción resulta particularmente relevante para determinar el comportamiento epidemiológico de esta patología y promover estrategias de prevención, detección temprana y abordaje de este cáncer aplicables a ambos países.

---

## Métodos

---

Se realiza un estudio transversal epidemiológico en el periodo comprendido entre 2007 y 2013, tomando como base los registros oficiales de incidencia y mortalidad de los gobiernos de Costa Rica y Panamá.

**Fuente de datos y criterios de selección:** se revisan las bases de datos oficiales en Costa Rica del Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud, disponibles en línea (Ministerio de Salud de Costa Rica, Registro Nacional de Tumores. Recuperado el 6 de octubre de 2018. En: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>). Para los datos de Panamá se consultó la base oficial del Registro Nacional del Cáncer del Ministerio de Salud y del Registro Hospitalario del Cáncer del Instituto Oncológico Nacional, según los datos publicados en Internet para 2014 (Instituto Nacional de Estadística y Censo de Panamá. Recuperado el 6 de octubre de 2018. En: [https://www.contraloria.gob.pa/inec/Publicaciones/Publicaciones.aspx?ID\\_SUBCATEGORIA=10&ID\\_PUBLICACION=474&ID\\_IDIOMA=1&ID\\_CATEGORIA=3](https://www.contraloria.gob.pa/inec/Publicaciones/Publicaciones.aspx?ID_SUBCATEGORIA=10&ID_PUBLICACION=474&ID_IDIOMA=1&ID_CATEGORIA=3)). En ambos países se realiza una búsqueda de mortalidad e incidencia de cáncer de vejiga, disponible en el sitio de datos de mortalidad de la Organización Panamericana de la Salud (<https://hiss.paho.org/pahosys/grp.php>). La búsqueda de los diagnósticos se efectúa utilizando la codificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión (CIE-10), para el código C67 de neoplasias de vejiga.

Dado que se trata de un análisis a partir de bases nacionales de datos anónimas, el estudio fue exento de aprobación por un Comité Ético Científico.

**Análisis de datos:** las incidencias acumuladas de casos nuevos y mortalidad por cada 100 000 habitantes, se calculan tomando como denominador las proyecciones del censo poblacional correspondiente a cada país y año en estudio, de acuerdo con los datos consultados en los institutos nacionales de estadísticas y censos de ambos países. Las determinaciones se realizan para la población en general y según sexo. La razón de incidencia / mortalidad anual para cada uno de los países fue determinada

como indicador del comportamiento de la detección relacionada con el abordaje de la patología. Se utiliza un análisis de contraste lineal con la prueba chi-cuadrado para determinar una tendencia creciente en las incidencias acumuladas de casos nuevos y mortalidad por cáncer vesical en cada país. Un valor de  $p < 0,05$  se considera estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizan por medio Microsoft Excel 2010, SPSS 20.0 for Mac (IBM, Chicago, USA, 2016) y Stata 10.1 (Stata Corp, Texas, USA 2009).

## Resultados

Los datos disponibles en el Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud de Costa Rica, reportan que el cáncer de vejiga representa el 1,5 % de los cánceres diagnosticados en el periodo 2007-2013, a la vez que es responsable del 1,45 % de las muertes por cáncer.<sup>10</sup> En lo referente al Registro de Tumores Panamá, se reporta que el cáncer de vejiga representa el 1,2 % de los cánceres diagnosticados en el mismo periodo de estudio, y es responsable del 1,1 % de las muertes por cáncer.

2048 casos de cáncer de vejiga se analizan en ambos países durante 2007 y 2013, para un total de 1413 casos costarricenses y 635 panameños. El año con mayor número de casos de cáncer de vejiga para ambos países fue el último del estudio (2013), con 175 casos nuevos registrados para Costa Rica y 93 casos nuevos registrados en Panamá. Con respecto a la mortalidad, el rango de casos fallecidos por cáncer de vejiga durante el periodo de estudio varió entre 46 y 80 decesos para Costa Rica y entre 21 y 42 casos para Panamá, con los máximos valores correspondientes también a 2013.

Durante el periodo de estudio se evidencia en Costa Rica un incremento en el número de casos incidentes de cáncer de vejiga, con una elevación de la incidencia del 42,3 %, tomando como referencia 2007. Esta tendencia es estadísticamente significativa (chi-cuadrado=3,89;  $p=0,037$ ). La incidencia acumulada de cáncer vesical alcanza los 3,7 casos por cada 100 000 habitantes en 2013 versus 2,6 casos por 100 000 habitantes en 2007.

En relación con la mortalidad acumulada para el periodo en estudio, se demuestra que durante 2013 la mortalidad es

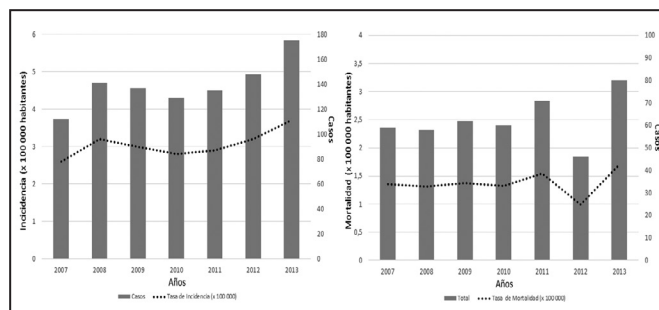
un 25,9 % más alta con respecto a 2007, con 1,7 casos por 100 000 habitantes. En contraste, durante 2007 se reporta una mortalidad acumulada de 1,35 fallecidos por 100 000 habitantes. Esta tendencia de aumento de la mortalidad es estadísticamente significativa de acuerdo con la prueba estadística empleada (chi cuadrado=3,82;  $p=0,042$ ). La elevación de la mortalidad acumulada es más evidente en el sexo masculino, al pasar de los 2,6 casos por 100 000 varones en 2007, a los 3,7 decesos por 100 000 hombres durante 2013. La Figura 1 muestra la evolución de la mortalidad durante el periodo de estudio.

En lo referente a los datos de Panamá, la determinación de la incidencia de cáncer de vejiga evidencia que el comportamiento temporal de esta neoplasia se mantiene en el rango de 1,4 a 1,7 casos / 100 000 habitantes durante el periodo comprendido entre 2007 y 2010. Sin embargo, durante los últimos tres años del estudio se evidencia una elevación de la incidencia de este tumor, la cual alcanzó los 2,4 casos por 100 000 habitantes, para un aumento del 71,4 % con respecto a 2007 (Figura 2). Esta tendencia en el incremento de la incidencia de casos de cáncer vesical es estadísticamente significativa (chi-cuadrado=4.21;  $p=0,029$ ).

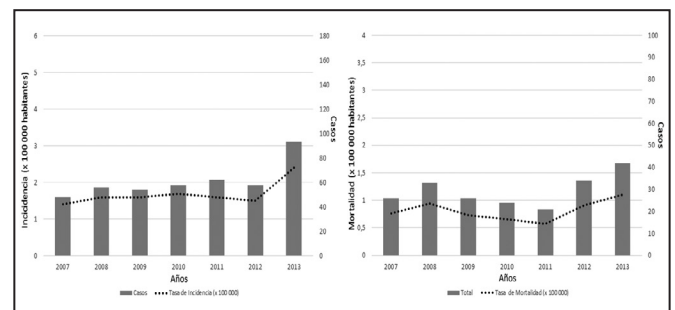
La elevación de la incidencia acumulada de cáncer vesical durante 2013 en Panamá, es consecuencia de un incremento mayor en el número de casos del sexo masculino diagnosticados en ese año. El incremento en el número de casos en hombres se evidencia a partir de 2009, cuando se reportan 34 casos, con un crecimiento sostenido hasta 2013, cuando se reportan 69 casos nuevos, lo cual corresponde a una incidencia acumulada de 2,0 y 3,6 casos / 100 000 varones, respectivamente. La incidencia acumulada de cáncer vesical en la población femenina muestra valores estables con discretas variaciones durante el periodo de estudio, siendo 2008 el de mayor cantidad de casos reportados para una incidencia de 1,7 casos / 100 000 habitantes.

La mortalidad acumulada en Panamá por esta neoplasia muestra un aumento estadísticamente significativo en el tiempo de estudio (chi-cuadrado=3,92;  $p=0,035$ ), con un valor numérico menor en 2011 (0,57 muertes / 100 000 habitantes), pero con una elevación durante el último año estudiado y con afectación fundamentalmente de la población masculina (Figura 2).

La determinación de la razón de incidencia / mortalidad en Costa Rica está en un rango entre 1,8 (IC 95 %: 1,0 – 3,6)



**Figura 1. Casos incidentes y mortalidad por cáncer de vejiga en Costa Rica, 2007-2013.** ( $p=0,042$  para la tendencia de incidencia;  $p=0,037$  para la tendencia de mortalidad)



**Figura 2. Casos incidentes y mortalidad por cáncer de vejiga en Panamá, 2007-2013.** ( $p=0,029$  para la tendencia de incidencia;  $p=0,035$  para la tendencia de mortalidad)

para 2007 y 3,2 (IC 95%: 1,6 – 6,5) para 2012. La razón de incidencia / mortalidad muestra una tendencia estable, según sexo, para el periodo bajo estudio, exceptuando 2012 en el sexo masculino y 2008 en el sexo femenino, los cuales documentan una razón de 3,4 y 3,7, respectivamente. En Panamá, la razón de incidencia / mortalidad evidencia estar en el rango entre 1,7 (IC 95 %: 0,7 – 3,8) para 2012 y 2,7 (IC 95 %: 1,0 – 6,8) para 2011, con la presencia de razones variables entre los años bajo estudio y en ambos sexos (Cuadro 1).

## Discusión

El estudio revela el comportamiento de la incidencia y mortalidad del cáncer de vejiga en dos países con similares características sociodemográficas (Costa Rica y Panamá), y confirma el incremento de estos indicadores según los más recientes registros disponibles para ambos países. Este hallazgo es de trascendental importancia debido a la agresividad de esta neoplasia, lo cual debe generar en las autoridades sanitarias, una alerta para la modificación de factores de riesgo, para el diagnóstico y tratamiento oportuno de esta malignidad.

El aumento en la incidencia del cáncer de vejiga no es uniforme a nivel mundial. Por ejemplo, datos recientes han señalado que la incidencia ha disminuido en Asia Central y Oriental, así como

en Europa Occidental y muchos países nórdicos.<sup>4</sup> En contraste, el aumento en la incidencia acumulada de cáncer vesical, observadas tanto en Costa Rica como en Panamá, coinciden con el comportamiento observado en Ecuador, Europa Central y el Este de Europa. Los hallazgos de este estudio confirman, por lo tanto, la importancia de contar con estadísticas propias que justifiquen políticas de salud pública encaminadas a la detección y terapéutica oportuna de esta malignidad.

Una reciente revisión sobre las tendencias del cáncer de vejiga a nivel mundial, demostró que Centroamérica cuenta con una de las menores tasas de incidencia y mortalidad.<sup>4,7</sup> Los valores reportados en este estudio son muy inferiores a la incidencia acumulada de cáncer vesical a nivel global (9,0 casos / 100 mil hombres y 2,2 casos / 100 mil mujeres), a la vez que se identifica una mortalidad acumulada menor que la descrita a nivel mundial para esta neoplasia (3,2 decesos / 100 mil varones y 0,9 muertes / 100 mil mujeres). Este hallazgo puede estar en estrecha asociación al relativo bajo porcentaje de fumadores de Costa Rica (16,1 %) y Panamá (13,8 %) en comparación con otras regiones más desarrolladas, según datos de un reciente estudio global.<sup>8</sup>

Al evaluar las incidencias acumuladas de mortalidad e incidencia de Costa Rica y Panamá, se concluye que existen relativamente pocas diferencias en dichos indicadores para ambos países. Futuros estudios deberán identificar los factores

<b>Cuadro 1. Determinación de razón de incidencia mortalidad para cáncer de vejiga, según sexo y año. Costa Rica y Panamá, 2007 - 2013</b>						
	<b>Mujeres</b>		<b>Hombres</b>		<b>General</b>	
	<b>Razón incidencia - mortalidad</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>Razón incidencia - mortalidad</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>Razón incidencia - mortalidad</b>	<b>IC 95 %</b>
<b>Costa Rica</b>						
<b>2007</b>	2,17	0,82 – 5,70	1,81	1,06 - 3,08	1,85	0.97-3.56
<b>2008</b>	3,67	1,48 – 9,04	2,05	1,20 - 3,50	2,46	1.29-4.68
<b>2009</b>	1,89	1,84 - 4,24	2,31	1,35 – 4,00	2,14	1.14-4.04
<b>2010</b>	2,20	0,76 – 6,33	2,04	1,23 – 3,40	2,15	1.12-4.15
<b>2011</b>	1,50	0,64 - 3,34	2,09	1,24 – 3,52	1,93	1.03-3.60
<b>2012</b>	2,67	1,04 – 6,81	3,43	1,89 – 6,22	3,20	1.57-6.51
<b>2013</b>	2,57	1,01 - 6,15	2,07	1,31 – 3,28	2,17	1.22-3.86
<b>Panamá</b>						
<b>2007</b>	0,76	0,37 – 1,57	2,00	0,86 – 4,67	1,73	0.73-4.17
<b>2008</b>	2,42	1,00 - 5,85	1,33	0,63 – 2,81	1,77	0.78-4.02
<b>2009</b>	2,00	0,75 – 5,32	2,50	1,10 – 5,68	2,29	0.94-5.55
<b>2010</b>	3,33	0,92 - 12,11	2,30	1,09 – 4,83	2,43	1.01-5.86
<b>2011</b>	3,67	1,02 – 13,14	2,75	1,22 – 6,18	2,67	1.04-6.81
<b>2012</b>	1,80	0,60 - 5,37	1,69	0,85 – 3,36	1,67	0.72-3.80
<b>2013</b>	1,18	0,53 – 2,64	3,00	1,56 – 5,77	2,18	1.10-4.45

predisponentes para esta neoplasia en ambos países con el fin de comprobar o descartar la influencia de dichas variables en el patrón de incidencia similar para estas dos regiones. Algunas hipótesis que podrían explicar esta similitud se basan en las semejanzas del perfil socioeconómico entre ambos países. Se ha demostrado de forma consistente que el perfil socioeconómico es un elemento importante dentro de la variabilidad de la incidencia por cáncer de vejiga, evidenciándose una correlación positiva entre la incidencia del cáncer vesical y el índice de desarrollo humano y, de forma opuesta, una menor correlación entre los casos nuevos de esta neoplasia y el producto interno bruto de cada país.<sup>9</sup>

Las frecuencias de cáncer de vejiga reportada en Costa Rica y Panamá son menores que en otras regiones,<sup>1</sup> para las cuales se documenta que el cáncer de vejiga representa el 3 % de todos las neoplasias malignas y es causante del 2 % de la mortalidad a nivel global.<sup>4</sup> Pese a esta baja incidencia, el estudio demuestra que la mortalidad relativa por cada caso nuevo reportado es alta, de lo cual se infiere que muchos casos son diagnosticados en estadios avanzados, cuando el tratamiento ofrecido no logra curar la enfermedad.

Para ambos países se observa un crecimiento en la incidencia y mortalidad de esta neoplasia. Además, durante el periodo de estudio se manifestó una mayor incidencia y mortalidad en el sexo masculino en comparación con el femenino, lo cual coincide con los datos internacionales que informan que el cáncer de vejiga representa el 5 % de los cánceres masculinos y solo el 1 % de los tumores malignos en mujeres.<sup>1,4,7</sup>

Es importante reportar periódicamente la tendencia de la incidencia y mortalidad de esta neoplasia, con el objetivo de implementar políticas públicas para la prevención y control del hábito del tabaquismo, el cual es el principal factor de riesgo modificable asociado con el desarrollo de esta neoplasia. Se ha considerado que los tabaquistas poseen un riesgo 2,5 veces mayor que sujetos no fumadores,<sup>10</sup> y que el fumado explica al menos el 50 % de los casos nuevos por este tipo de cáncer.<sup>5</sup> Si bien se han descrito otros factores de riesgo ocupacionales, como la exposición a aminas aromáticas en industrias de pintura o aluminio, el impacto de estos carcinógenos se considera bajo.<sup>11,12</sup>

El análisis presenta limitaciones debido a su diseño transversal y a la ausencia del análisis de otras variables que podrían ser confusores que modifiquen la relación de incidencia y mortalidad, tales como la edad y el estadio clínico. Sin embargo, las variables reportadas corresponden a los valores más actualizados para ambas naciones, y a datos oficiales de cada Gobierno, con lo que la validez interna de los datos es asegurada. Aun así, no es posible excluir un subregistro de los casos debido a metodologías propias de cada sistema de registro nacional.

El mantenimiento estable de la razón de incidencia / mortalidad durante el periodo de estudio en ambos países, denota que si bien las estrategias de diagnóstico han mejorado, los tratamientos disponibles no han logrado impactar en el mismo grado la mortalidad por esta neoplasia. Sin embargo, se prevee que la relación incidencia / mortalidad se iguale con la aprobación de nuevos fármacos inmunomoduladores para el tratamiento de la enfermedad metastásica, los cuales han

demostrado mejorar los resultados a largo plazo de los pacientes con esta neoplasia.<sup>13</sup> Similarmente, el uso de quimioterapia preoperatoria o postoperatoria ha mejorado la supervivencia global de los sujetos afectados con esta enfermedad en estadios localmente avanzados,<sup>14</sup> por lo que se supone que estas estrategias terapéuticas incidan prontamente en la mortalidad de los pacientes con cáncer vesical.

En conclusión, los hallazgos del estudio demuestran que tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer de vejiga presentan una significativa tendencia al aumento para ambos países, afectando ante todo el sexo masculino. Finalmente, dado el impacto económico de esta neoplasia sobre los sistemas de salud, se brinda información relevante para la asignación de recursos económicos en los países estudiados.<sup>15</sup>

---

## Referencias

---

- Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 2018; 74:784-795.
- Forman D, Sierra MS. Cancer in Central and South America: Introduction. *Cancer Epidemiol* 2016; 44:S3-S10.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-2128.
- 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.
- Islami F, Sauer AG, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:31-54.
- Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016; 44 Suppl 1:S23-42.
- Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014; 66:59-73.
- Ng M, Freeman MK, Fleming TD, Robinson M, Dwyer-Lindgren L, Thomson B, et al. Smoking prevalence and cigarette consumption in 187 countries, 1980-2012. *JAMA.* 2014; 311: 183-19.
- Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB. The global epidemiology of bladder cancer: a jointpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep.* 2018; 8:1129.
- Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La VC. 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; 70: 458-466.
- Purdue MP, Hutchings SJ, Rushton L, Silverman DT. The proportion of cancer attributable to occupational exposures. *Ann Epidemiol.* 2015; 25: 188-192.
- Cogliano VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 1827-1839.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg EG, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389:67-76.
- Sternberg CN, Skoneczna I, Kerst JM, Albers P, Fossa SD, Agerbaek M, et al. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16:76-86.
- Leal J, Luengo-Fernandez R, Sullivan R, Witjes JA. Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur Urol.* 2016; 69:438-447.