

The Relationship between Smoking Severity, Tumor Stage and Histological Differentiation Of Bladder Tumors Between Smokers and Non-Smokers At The First Diagnosis of The Tumor

Dr. Muhammad Kanaan*
Dr. Ayman Harfoush**
Yazan Mirhij***

(Received 4 / 8 / 2022. Accepted 20 / 9 / 2022)

□ ABSTRACT □

* **Aim of the study:** The aim of this study is to study The Relationship Between Smoking Severity, Tumor Stage, and Histological Differentiation Of Bladder Tumors Between Smokers and Non-Smokers At The First Diagnosis Of The Tumor.

* **Patients and methods:**

The study was Observational prospective study.

Study time and place: Tishreen University Hospital in the period between 10/4/2021 and 10/4/2022.

* **Results:**

All patients diagnosed with TCC in the first diagnosis of the tumor of the bladder with different tumor stages and degrees of histological differentiation were selected in the Urology Department of Tishreen University Hospital.

And was disqualified:

1-Patients with metastatic bladder tumors (rectum – uterus ...) and their number (8).

2-Patients who underwent previous curettage or recurrent bladder tumors patients and their number (20).

3-Patients with non-Tcc bladder tumors (it has other risk factors besides smoking) and their number (2).

4-Patients with incomplete information and their number (5).

Thus, the final case sample in the study reached (77) patients.

The sample included (77) patients (61 male 79.22%) and (16 female 20.78%) distribute as follows:

Non-smoker 0 (0%)

Smoker under 10 years 20 patients (32.47%)

Smoker from 10 to 20 years 25 patients (25.97%)

Smoker for more than 20 years 32 patients (41.56%)

All study patients were smokers therefore the first subgroup (smoker under 10 years) was adopted as a comparison group.

After collecting the data, distributing the results and applying the statistical program, the following is noted:

1-The ages of the patients in the study sample ranged from 40-84 years and were the ages of the males 40-84 years and female ages 48-72 years.

The largest age group in the study sample was between (60-69 years) in the rate of 49.35% (38 patients).

This indicates an increased risk of developing a bladder tumor with age, especially in those over 60 years old.

However, according to the results, there is no relationship to age with an increase in the stage of the tumor (T) or an increase in the degree of histological differentiation (G) of the tumor.

2-The incidence of males: females (4:1) that is, there is an important statistical difference in the prevalence of bladder cancer tumors between males and females.

3-Smokers of 10-20 years have a 3.95 times greater risk of developing a High Grade tumor compared to smokers of less than 10 years P value=0.03 , while for smokers for more than 20 years, this risk increases to 4.75 times compared to smokers for less than 10 years P value=0.01, thus the study suggests that the degree of Histological differentiation (G) increases with the increase in smoking time.

4-Smokers of 10-20 years have a 4.33 times greater risk of developing invasive muscular bladder tumor (MIBC) than smokers of less than 10 years P value=0.03, on the other hand, smokers of more than 20 years have a 5.58 times greater risk of developing invasive muscular bladder tumors than smokers of less than 10 years P value=0.008 , therefore, the study suggests that the stage (T) of the bladder tumor increases with the increase in smoking time.

***conclusion:** Smoking is an important risk factor for TCC type bladder tumor, and the stage of the tumor (T) and the degree of histological differentiation of the tumor increase with the duration of smoking.

Keywords: Bladder Tumor, Tumor Stage, Degree of Histological Differentiation.

* **Professor - Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria .**

****Professor - Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria .**

*****Postgraduate Student - Faculty of Human Medicine - Tishreen University .**

yazanmirhij@tishreen.edu.sy

العلاقة بين شدة التدخين ومرحلة الورم وتمايزه النسيجي في أورام المثانة بين المدخنين وغير المدخنين عند أول تشخيص للورم

د. محمد كنعان*
د. أيمن حرفوش**
يزن مرهج***

(تاريخ الإيداع 4 / 8 / 2022. قُبل للنشر في 20 / 9 / 2022)

□ ملخص □

هدف الدراسة: دراسة العلاقة بين شدة التدخين ومرحلة الورم وتمايزه النسيجي في أورام المثانة بين المدخنين وغير المدخنين عند أول تشخيص للورم.

طرق الدراسة والمرضى: نمط الدراسة: رصدية استقبلية Observational prospective study

مكان وزمان الدراسة: مستشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة بين 10/4/2021 - 10/4/2022

النتائج: تم اختيار جميع المرضى المشخص لديهم سرطان مثانة من نمط TCC عند التجريف الأول للورم بمختلف المراحل الورمية (T) ودرجات التمايز النسيجي (G) بالتشريح المرضي في شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي.

وتم استبعاد: 1- مرضى الأورام النقائلية للمثانة (مستقيم - رحم ...) وعددهم (8)

2- المرضى الخاضعين لتجريف سابق أو مرضى ورم المثانة الناكس وعددهم (20)

3- مرضى أورام المثانة من غير نمط TCC (لها عوامل خطر أخرى غير التدخين) وعددهم (2)

4- المرضى ذوي المعلومات غير الكاملة وعددهم (5)

لتبلغ عينة الحالات النهائية ضمن الدراسة (77) مريضاً

شملت العينة 77 مريضاً (61 ذكراً 79.22%) و(16 أنثى 20.78%) توزعوا كالتالي:

غير مدخن 0 (%)

مدخن أقل من 10 سنوات 20 مريضاً (32.47%)

مدخن من 10 إلى 20 سنة 25 مريضاً (25.97%)

مدخن أكثر من 20 سنة 32 مريضاً (41.56%)

كان جميع مرضى الدراسة مدخنين وبالتالي تم اعتماد المجموعة الفرعية الأولى (مدخن أقل من 10 سنوات) كمجموعة مقارنة.

ويعد جمع البيانات وتوزيع النتائج وتطبيق البرنامج الاحصائي يلاحظ التالي:

1- تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 40-84 سنة وكانت أعمار الذكور 40-84 سنة وأعمار الإناث 48-72 سنة والفئة العمرية الأكبر ضمن عينة الدراسة كانت بين (60-69) سنة بنسبة 49.35% (38 مريضاً) مما يشير لارتفاع خطر الإصابة بورم المثانة مع التقدم بالعمر وخصوصاً في الأعمار الأكبر من 60 سنة. ولكن حسب نتائج الدراسة لا علاقة للتقدم بالعمر مع ازدياد مرحلة الورم T أو ازدياد درجة خباثة الورم G.

2- بلغت نسبة إصابة الذكور: الإناث (1:4) أي أنه يوجد فرق إحصائي هام في انتشار أورام المثانة بين الذكور والإناث.

3- يملك المدخنون لمدة تتراوح بين 10-20 سنة خطراً لتطور ورم مثانة ذو درجة خباثة عالية (High Grade) أكبر ب 3.95 ضعفاً مقارنة بالمدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue=0.03 بينما لدى المدخنين لمدة أكثر من 20 سنة ترتفع هذه الخطورة لتبلغ 4.75 ضعفاً مقارنة بالمدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue=0.01 وبالتالي تقترح الدراسة ازدياد درجة التمايز النسيجي (خباثة ورم المثانة) (G) كلما زادت مدة التدخين.

4- يملك المدخنون لمدة 10-20 سنة خطراً للإصابة بورم مثانة غاز للعصلية أكبر ب 4.33 ضعفاً من المدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue = 0.03 في حين يملك المدخنون لمدة أكثر من 20 سنة خطورة لتطور ورم مثانة غاز للعصلية أكبر ب 5.58 ضعفاً من المدخنين الأقل من 10 سنوات Pvalue= 0.008 وبالتالي تقترح الدراسة ازدياد مرحلة ورم المثانة (T) كلما زادت مدة التدخين.

الخاتمة: التدخين عامل خطر مهم في ورم المثانة نمط TCC، وتزداد مرحلة الورم (T) ودرجة التمايز النسيجي للورم (G) بازدياد مدة التدخين.

الكلمات المفتاحية: ورم المثانة، مرحلة الورم، درجة التمايز النسيجي.

* أستاذ - مستشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سورية.
** أستاذ - مستشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سورية.
*** طالب ماجستير - كلية الطب البشري - جامعة تشرين.

مقدمة

يعتبر سرطان المثانة أشيع السرطانات البولية، وثاني أشيع السرطانات البولية التناسلية [3]، ويحتل سرطان المثانة المرتبة التاسعة عالمياً من حيث الشيوع بين أورام الذكور [2] والمرتبة الثانية عشرة بين أورام الإناث [3] يزداد خطر الإصابة بسرطان المثانة مع تقدم العمر ويكون متوسط العمر عند التشخيص عادة 65 سنة، مع أرجحية إصابة الذكور بنسبة 5:1 مقارنة مع الإناث [2]. كما أن لسرطان المثانة ارتباطاً بالحالة الاجتماعية والاقتصادية حيث أن أكثر من 90% من سرطانات المثانة تكون من نوع TCC في الدول الصناعية [1] وجد أن 75% من سرطانات المثانة محصورة في المخاطية أو تحت المخاطية (MIBC) وال 25% المتبقية تكون غازية عند التشخيص مع أو بدون نقائل [1].

يعتبر التصنيف النسيجي للورم (G) وتحديد المرحلة (T) ذو أهمية إنذارية في تقويم الحالة السريرية والمتابعة اللاحقة.

من الناحية النظرية فإن التدخين معروف كعامل خطر رئيسي لأورام المثانة ويعتبر مسؤولاً عن 50% من أورام المثانة (60% للرجال و 31% للنساء) ، علماً أن التدخين يتهم بأنه أكثر ارتباطاً بالنمط TCC من أورام المثانة [1]. والآلية المقترحة لدور التدخين تعتمد على أن التدخين يحوي أرومات أمينية مثل ألفا وبيتا نافنتيل أمين والهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقة المعروفة كعوامل مسرطنة (تسبب أذية تأكسدية في DNA خلايا مخاطية المثانة)، وهذه المواد تطرح عن طريق الكلية وتصل المثانة مع البول الذي يبقى فترة من الزمن ضمن المثانة قبل إفراغها بعملية التبول، وبالتالي تزداد فترة تعرض مخاطية المثانة لهذه المواد الأمر الذي يؤدي بالضرورة إلى زيادة التأثير الضار لهذه المواد على مخاطية المثانة [5].

من الناحية العملية أجريت العديد من الدراسات لدراسة علاقة التدخين بأورام المثانة وكانت النتائج متباينة، حيث خلص قسم منها إلى وجود علاقة بين التدخين ومرحلة الورم فقط ، وقسم آخر أشار إلى وجود علاقة بين التدخين ودرجة التمايز النسيجي فقط، بالإضافة إلى قسم من الدراسات أشار إلى أن هناك ارتباط بين شدة التدخين وكل من مرحلة الورم ودرجة تمايزه النسيجي، فالموضوع بحاجة إلى مزيد من الدراسات. طرق الدراسة والمرضى:

نمط الدراسة: رصدية استقبلية Observational prospective study

مكان وزمان الدراسة: مستشفى تشرين الجامعي في الفترة الممتدة بين 10/4/2021 - 10/4/2022
تم اختيار جميع المرضى المشخص لديهم سرطان مثانة من نمط TCC عند التجريف الأول للورم بمختلف المراحل الورمية (T) ودرجات التمايز النسيجي (G) بالتشريح المرضي في شعبة الجراحة البولية في مستشفى تشرين الجامعي. وتم استبعاد :

- 1-مرضى الأورام النقائلية للمثانة (مستقيم - رحم ...) وعددهم (8)
 - 2-المرضى الخاضعين لتجريف سابق أو مرضى ورم المثانة الناكس وعددهم(20)
 - 3-مرضى أورام المثانة من غير نمط TCC (لها عوامل خطر أخرى غير التدخين) وعددهم (2)
 - 4- المرضى ذوي المعلومات غير الكاملة وعددهم (5)
- لتبلغ عينة الحالات النهائية ضمن الدراسة (77) مريضاً

شملت العينة 77 مريضاً (61 ذكراً 79.22%) و(16 أنثى 20.78%) توزعوا كالتالي:
 غير مدخن 0 (%)
 مدخن أقل من 10 سنوات 20 مريضاً (32.47%)
 مدخن من 10 إلى 20 سنة 25 مريضاً (25.97%)
 مدخن أكثر من 20 سنة 32 مريضاً (41.56%)
 كان جميع مرضى الدراسة مدخنين وبالتالي تم اعتماد المجموعة الفرعية الأولى (مدخن أقل من 10 سنوات) كمجموعة مقارنة.

النتائج:

عينة المرضى النهائية شملت 77 مريضاً وكانت أعمار المرضى موزعة كالتالي:

الفئة العمرية	العدد	النسبة المئوية
[40-49]	6	7.79%
[50-59]	20	25.97%
[60-69]	38	49.35%
[70-79]	10	12.99%
>80	3	3.90%

وتوزع الجنس ضمن عينة الدراسة وفق الشكل التالي:





كما توزعت مدة التدخين لدى المرضى المشاركين بالدراسة وفق الشكل التالي:

توزيع المرضى وفق درجة التمايز النسيجي (G) كما في الجدول التالي:

الدرجة G	العدد	النسبة المئوية
منخفضة	30	38.96%
مرتفعة	47	61.04%

وكان توزيع المرضى وفق مرحلة الورم (T) كما في الجدول التالي:

الدرجة T	العدد	النسبة المئوية
غازي	36	46.75%
غير غازي	41	53.25%

تأثير مدة التدخين على درجة التمايز النسيجي (G) وفق الجدول التالي:

مدة التدخين	الدرجة G	
	منخفضة	مرتفعة
<10	13	7
10-20	8	17
>20	9	23

وكان تأثير مدة التدخين على مرحلة الورم (T) وفق الجدول التالي:

مدة التدخين	الورم الغازي	الورم غير الغازي
<10	4	16
[10-20]	13	12
>20	19	13

المناقشة:

شملت العينة 77 مريضاً (61 ذكراً 79.22%) (16 أنثى 20.78%) توزعوا كالتالي:
غير مدخن 0 (%)

مدخن أقل من 10 سنوات 20 مريضاً (32.47%)

مدخن من 10 إلى 20 سنة 25 مريضاً (25.97%)

مدخن أكثر من 20 سنة 32 مريضاً (41.56%)

كان جميع مرضى الدراسة مدخنين وبالتالي تم اعتماد المجموعة الفرعية الأولى (مدخن أقل من 10 سنوات) كمجموعة مقارنة.

وبعد جمع البيانات وتوزيع النتائج وتطبيق البرنامج الإحصائي يلاحظ التالي:

1- تراوحت أعمار المرضى في عينة الدراسة بين 40-84 سنة وكانت أعمار الذكور 40-84 سنة وأعمار الإناث 48-72 سنة والفئة العمرية الأكبر كانت بين (60-69) سنة بنسبة 49.35% (38 مريضاً)

مما يشير لارتفاع خطر الإصابة بورم المثانة مع التقدم بالعمر وخصوصاً في الأعمار الأكبر من 60 سنة.

ولكن حسب نتائج الدراسة فإنه لا علاقة للتقدم بالعمر مع ازدياد مرحلة الورم (T) أو ازدياد درجة خباثة الورم (G)

2- بلغت نسبة إصابة الذكور : الإناث (1:4) أي أنه يوجد فرق إحصائي هام في انتشار أورام المثانة بين الذكور والإناث

3- يملك المدخنون لمدة تتراوح بين 10-20 سنة خطراً لتطور ورم مثانة ذو درجة خباثة عالية (High Grade) أكبر ب 3.95 ضعفاً مقارنة بالمدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue=0.03 بينما لدى المدخنين لمدة أكثر من 20 سنة ترتفع هذه الخطورة لتبلغ 4.75 ضعفاً مقارنة بالمدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue=0.01 وبالتالي

تقترح الدراسة ازدياد درجة التمايز النسيجي (خباثة ورم المثانة) (G) كلما زادت مدة التدخين

4- يملك المدخنون لمدة 10-20 سنة خطراً للإصابة بورم مثانة غاز للعضلية أكبر ب 4.33 ضعفاً من المدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue = 0.03 في حين يملك المدخنون لمدة أكثر من 20 سنة خطورة لتطور ورم مثانة غاز للعضلية أكبر ب 5.58 ضعفاً من المدخنين لمدة أقل من 10 سنوات Pvalue= 0.008 وبالتالي تقترح الدراسة ازدياد مرحلة ورم المثانة (T) كلما زادت مدة التدخين.

في دراسة أمريكية 2011: تضمنت الدراسة 1439 مريضاً (1190 مريضاً مدخناً + 249 مريضاً غير مدخن) توزع المرضى على الشكل التالي: من حيث مرحلة الورم T (962 مريضاً دون غزو عضلي بنسبة 80.8% و 228 مريضاً مع غزو ورمي للعضلية المثانية بنسبة 19.2%) ومن حيث درجة التمايز النسيجي G (385 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط High Grade بنسبة 40% و 577 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط Low Grade بنسبة 60%)

و في دراسة هولندية 2018: تضمنت الدراسة 1823 مريضاً (1500 مريضاً مدخناً + 323 مريضاً غير مدخن) وتوزع المرضى على الشكل التالي: من حيث مرحلة الورم T (1216 مريضاً دون غزو عضلي بنسبة 82% و 264 مريضاً مع غزو ورمي للعضلية المثانية بنسبة 18%) ومن حيث درجة التمايز النسيجي G (675 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط High Grade بنسبة 46% و 788 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط Low Grade بنسبة 54%)

و في دراسة تركيبة 2018: : تضمنت الدراسة 59 مريضاً (33 مريضاً مدخناً + 26 مريضاً غير مدخن) وتوزع المرضى على الشكل التالي: من حيث مرحلة الورم T (28 مريضاً دون غزو عضلي بنسبة 85% 5 مريضاً مع غزو ورمي للعضلية المثانية بنسبة 15%) ومن حيث درجة التمايز النسيجي G (25 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط High Grade بنسبة 76% 8 مريضاً كان لديهم ورم مثانة من نمط Low Grade بنسبة 24%)

الخاتمة:

- 1- نشر الوعي والتثقيف الصحي حول مخاطر التدخين ومشاركة الأهل في توعية اليافعين للابتعاد عن العادات الصحية الضارة (على رأسها التدخين).
- 2- القيام باستقصاءات بولية كالايكوجرافي للمرضى في الأعمار المتقدمة (أكبر من 60 سنة) والمعرضين لعوامل الخطر للإصابة بورم المثانة خاصة المدخنين كإجراء روتيني عند مراجعة طبيب الجراحة البولية حتى بغياب قصة أعراض بولية سفلية دون إهمال الحالات التي قد تتطلب تنظيراً تشخيصياً.
- 3- القيام بفحوص استقصائية لأقارب الدرجة الأولى لمرضى أورام المثانة بعد دخولهم فترة العمر المحتملة للإصابة وخاصة المدخنين منهم.
- 4- إيقاف التدخين مباشرة عند تشخيص ورم مثانة لأول مرة لدى المريض المدخن لما في ذلك من أهمية في تخفيف تطور ورم المثانة لاحقاً.

Reference

1. Andre L. A.Barbosa, Sita H. H.Vermeulen, Katja K. Aben, Anne J. Grotenhuis , Alina Vrieling, Lambertus A. Kiemeney . Smoking intensity and bladder cancer aggressiveness at diagnosis . plos one . 2018. 1-15.
2. E. Ogresden, U. Oguz, E. Demirelli, O. Yalcin . Effect of smoking on pathological grade and stage in clinically low risk patients . African Journal of Urology . 2018.270-273.
3. Abdou K. Chamssuddin, Seyed H. Saadat, Kussay Deiri, Mohamed Y. Zarzar, Najj Abdouche, Omar Deeb, Loauy Alia . Evaluation of grade and stage in patient with bladder cancer among smokers and non-smokers . Arab Journal of Urology .2012. 165- 168.
4. Neal D. Freedman, Debra T. Silverman, Albert R. Hollenbeck, Arthur Schatzkin, Christian C. Abent . Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women . American Medical Association . 2011 . 737-745.
5. Gerd P Pfeifer, Mikhail F Denissenko, Magali Olivier, Natalia Tretyakova, Stephen S Hecht, Pierre Hainaut . Tobacco smoke carcinogens DNA damage and p53 mutations in smoking association cancers . oncogene . 2002. 7435-7451.
6. Eugene J. Pietzak, Phillip Mucksavage, Thomas J. Guzzo, S. Bruce Malkowicz . Heavy cigarette smoking and aggressive bladder cancer at initial presentation . Oncology . 2015. 968-973.
7. Eline H. van Roekel, Kar K. Cheng, Nicholas D. James, D. Michael A. Wallace, Lucianda J. Billingham, Paul G. Murray, Richard T. Bryan, Maurice P. Zeegers . Smoking is associated with lower age, higher grade, higher stage, and larger size of malignant bladder tumors at diagnosis . UICC . 2013. 446-455.

8. Xuejuan Jiang, J. Esteban, Jian-Min Yuan, Mariana C. Sten, David V. Conti, Victoria K. Cortessis, Malcolm C. Pike, Manuela Gago-Domingues . Cigarette Smoking and subtypes of bladder cancer . UICC . 2011. 896- 901.
9. Richard B. Hayes, Gilbert H. Friedell, Shelia Hoar Zahm, Philip Cole .Are the Known bladder cancer risk-factors association with more advanced bladder cancer? . Cancer Causes Control [Internet] . 1993.157-162.
10. Grotenhuis AJ, Ebben CW, Aben KK, Witjes JA, Vrieling A, Vermeulen SH . The Effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non-muscle-invasive bladder cancer . Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet] . 2015. 1-9.
11. Tomoyuki Kawada . Bladder cancer and smoking with special reference to education . European Journal Of Cancer 75 . 2017. 1-2.
12. Florian Janisch, Shahrokh F.Shariat, Eva Schernhammer, Michael Rink, and Harun Fajkovic. The Interacation Of Gender and Smoking on bladder cancer risk. Current Opinion . 2019 . 249-255.
13. Sebastien Antoni, Jacques Ferlay, Isabella Soerjomataram, Ariana Znaor, Ahmedin Jemal, Freddie Bray . Bladder cancer incidence and mortality : A Global overview and recent trends . European Urology71 . 2016. 96-108.
14. Anne J.Grotenhuis, M.Sc., Cornelis W.Ebben, M.Sc., Kataja K.Aben, PH.D., J.Alfred Witjes, M.D., PH.D., Alina Vrieling, PH.D., Sita H. Vermeulen, PH.D., Lambertus A.Kiemeney, PH.D., . The effect of smoking and timing of smoking cessation on clinical outcome in non- muscle-invasive bladder cancer . Urologic Oncology. 2014. 1078- 1439.
15. Ziya Kirkali, Theresa Cham, Murugesan Manoharan, Ferran Algaba, Christer Busch, Liang Cheng, Lambertus Kiemeney, Martin Kriegmair, R. Montironi, William M.Murphy, Isabell A.Sesterhenn, Massaki Tachibana, and Jeff Weider. Bladder cancer: Epidemiology, Staging and Grading , and diagnosis. Elsevier. 2005 . 4-34.
16. Hiroyuki Masaoka, Keitaro Matsuo, Hidemi Lto, Kenji Wakai, Chisato Nagata, Tomio Nakayama, Atsuko Sadakane, Keitaro Tanaka, Akiko Tamakoshi, Yumi Sugawara, Tetsuya Mizone, Norie Sawada, Manami Inoue, Shoichiro Tsugane, and Shizuka Sasazuki For The Research Group For The Development And Evaluation Of Cancer Prevention Strategies In Japan. Cigarette smoking and bladder cancer risk : an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence in the Japanes Population. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2016. 273-283.
17. Paolo Boffetta . Tobacco Smoking and risk of bladder cancer . Scandinavian Journal Of Urology And Nephrology . 2008. 45-54.
18. Lina Hou, Xuwei Hong, Meng Dai, Pengliang Chen, Hongfan Zhao, Qiang Wei, Fei Li, Wanlong Tan. Association of smoking status with prognosis in bladder cancer: A meta-analysis. Oncotarget [Internet] . 2017. 1278-1289.