



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η σχέση των νέων τεχνικών καπνίσματος με τον καρκίνο της
ουροδόχου κύστης»**

ΤΣΙΑΝΗ ΣΤΥΛΙΑΝΗ
Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τζώρτζης Βασίλειος, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Επιβλέπων Καθηγητής

Ζαχαρούλης Δημήτριος, Καθηγητής Γενικής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας – Ενδοκρινολογίας, Ιατρική
Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE



“The relation of new smoking techniques with bladder cancer”

Περίληψη

Ο καρκίνος στην ουροδόχο κύστη είναι η πιο συχνή κακοήθεια στο ουροποιητικό σύστημα. Το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός γνωστός παράγοντας κινδύνου, καθώς εκτιμάται ότι συμβάλλει στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Οι τρέχοντες καπνιστές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο από τους πρώην καπνιστές, ενώ το παθητικό κάπνισμα μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα χρησιμοποιούνται συνήθως σε απόπειρες διακοπής του καπνίσματος. Υπάρχει η αντίληψη ότι το άτμισμα είναι ασφαλέστερο από το κάπνισμα, αλλά τα στοιχεία είναι περιορισμένα σχετικά με την ασφάλεια τους.

Δεδομένου ότι η αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι μια από τις πιο ακριβές λόγω της ανάγκης εκτεταμένων θεραπειών σε συνδυασμό με συχνές εξετάσεις παρακολούθησης, η ανάδειξη των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτήν την ασθένεια σε σχέση με τις νέες τεχνικές καπνίσματος θα βοηθήσει στην εφαρμογή προληπτικών μέτρων. Επιπλέον, αν και οι επιδημιολογικές ενδείξεις είναι ασυνεπείς ή αμφιλεγόμενες, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα φαίνεται να είναι μια λιγότερο επιβλαβής εναλλακτική λύση από τα συμβατικά τσιγάρα.

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να αναλύσει τα δεδομένα σχετικά με τους συσχετισμούς μεταξύ της χρήσης ηλεκτρονικών τσιγάρων και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Στο πλαίσιο αυτό, γίνεται αναφορά και σε διάφορες πτυχές της διατροφής που επιδρούν στο συγκεκριμένο καρκίνο, συμπεριλαμβάνοντας διατροφικούς παράγοντες όπως ομάδες τροφίμων, πρόσληψη και κυκλοφορούσες συγκεντρώσεις συγκεκριμένων μικροθρεπτικών συστατικών.

Λέξεις – Κλειδιά: κάπνισμα, άτμισμα, καρκίνος της ουροδόχου κύστης, διατροφή, συσκευές ηλεκτρονικών τσιγάρων, ουροποιητικό σύστημα

Abstract

Bladder cancer is the most common malignancy in the urinary system. Smoking is the most important known risk factor, as it is estimated to contribute to 50% of bladder tumors. Current smokers are at greater risk than ex-smokers, while secondhand smoke may also increase the risk of bladder cancer.

Electronic cigarettes are commonly used in smoking cessation attempts, and because many people believe that vaporization is safer than smoking, however data on their effectiveness are limited.

As bladder cancer is one of the most expensive diseases to treat due to the need for extensive treatments combined with frequent follow-up examinations, examining the risk factors associated with this disease in conjunction with new smoking techniques will help implementation of precautionary measures. In addition, although the epidemiological evidence is inconsistent or controversial, e-cigarettes appear to be a less harmful alternative to conventional cigarettes.

The purpose of this review is to investigate the findings that have been published so far on the correlations between e-cigarette use and bladder cancer. In this context, reference is made to various aspects of nutrition that affect this cancer, including nutritional factors such as food groups, intake and circulating concentrations of specific micronutrients.

Keywords: smoking, vaping, bladder cancer, diet, e-cigarette devices, urinary system

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη.....	3
Abstract.....	4
Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 1 ^ο : Ανατομία του ουροποιητικού συστήματος.....	11
1.1 Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος.....	11
1.2 Φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος.....	12
1.2.1 Μηχανισμός παραγωγής ούρων.....	13
1.2.2 Τα ούρα.....	13
Κεφάλαιο 2 ^ο : Καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος.....	15
2.1 Επιδημιολογία.....	15
2.2 Συμπτώματα και Διάγνωση.....	16
2.3 Σταδιοποίηση του καρκίνου και πρόγνωση της πορείας του.....	19
2.4 Αιτίες εμφάνισης.....	22
2.4.1 Κάπνισμα.....	22
2.4.2 Επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες.....	24
2.4.3 Διαιτητικοί παράγοντες.....	25
2.4.4 Περιβαλλοντικές καρκινογόνες ουσίες.....	26
Κεφάλαιο 3 ^ο : Τεχνικές καπνίσματος.....	29
3.1 Αίτια και συχνότητα του φαινομένου.....	29
3.2 Άλλες μορφές καπνίσματος.....	32
3.3 Επίδραση στην υγεία.....	34
3.3.1 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης.....	36
Κεφάλαιο 4 ^ο : Η διατροφή στην πρόληψη και εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.....	39
4.1 Πρόσληψη μακροστοιχείων μέσω της διατροφής και κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης.....	39
4.2 Διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και ο κίνδυνος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.....	40
4.3 Πρόσληψη μικροστοιχείων στην πρόληψη κατά του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.....	41
4.4 Συμπληρώματα μικροστοιχείων και κίνδυνος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.....	42
4.5 Είδη τροφών και κίνδυνος για καρκίνο της ουροδόχου κύστης.....	43
4.6 Επίδραση του καφέ, του αλκοόλ και της ποιότητας του νερού, στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.....	43
Συμπεράσματα – Προτάσεις.....	44

Βιβλιογραφία.....	47
Ελληνόγλωσση.....	47
Ξενόγλωσση.....	47

Εισαγωγή

Κατά το πρώτο μισό του περασμένου αιώνα, προέκυψαν στοιχεία που αναφέρονται στη σχέση ανάμεσα στο κάπνισμα και τον καρκίνο. Αντίθετα, κατά τη δεκαετία του 1950, διαπιστώθηκε αξιόπιστα ότι το κάπνισμα ήταν μια σοβαρή αιτία καρκίνου του πνεύμονα. Έκτοτε, τα στοιχεία που σχετίζουν το κάπνισμα και με πληθώρα άλλων όγκων συσσωρεύονταν σιγά-σιγά, καθώς και η πρώτη αξιολόγηση του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC, 1986), συμπέρανε ότι ο καρκίνος του πνεύμονα θα μπορούσε να προκληθεί από το κάπνισμα καθώς και ο καρκίνος του παγκρέατος και του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος. Το 2004, σε μια δεύτερη αξιολόγηση (IARC, 2004)απαριθμήθηκαν μέχρι και 14 διαφορετικοί καρκίνοι με αιτίες που σχετίζονται με το κάπνισμα, καθιστώντας τον καπνό υπεύθυνο για πολλαπλές νεοπλασίες. Αργότερα, σε ενημέρωση του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο, (Secretan, et al., 2009) νέες μελέτες παρείχαν επαρκή στοιχεία ότι το κάπνισμα είναι αιτία καρκίνου του παχέος εντέρου, του ορθού και των ωοθηκών (βλεννώδης τύπος) (Agudo, et al., 2012).Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης (Bladder Cancer, BC) είναι ο 9ος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως στις γυναίκες και ο 7ος πιο κοινός στους άνδρες (Ferlay, 2012).

Τα παγκόσμια δεδομένα από το GLOBOCAN (2012) αποκάλυψαν ότι υφίστανται περίπου 430.000 ανακοινώσεις περιστατικών καρκίνου ετησίως με 165.000 θανάτους (Ferlay, 2012). Το 2018, εκτιμήθηκαν 81.190 νέες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης (BC) στις ΗΠΑ με 17.240 θανάτους(Siegel, et al., 2018). Τα τρία τέταρτα των νέων περιπτώσεων εμφανίζονται σε άνδρες (υψηλότερα σε ορισμένες περιοχές όπου και αντικατοπτρίζουν τη συχνότητα του καπνίσματος, τις διαφορές στις επαγγελματικές συνθήκες και την πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη (Ferlay, 2012). Οι λόγοι για την ανισότητα στη συχνότητα εμφάνισης του συγκεκριμένου καρκίνου στα δυο φύλα και τη θνησιμότητα, περιλαμβάνουν διαφορές στα ορμονικά προφίλ (δραστηριότητα της οδού των στεροειδών σεξουαλικών ορμονών) και συστηματικές διαφορές στην επικαιροποίηση των παραπομπών των γυναικών σε διαγνωστικές εξετάσεις από την πρωτοβάθμια περίθαλψη (Greiman, et al., 2017). Ο κίνδυνος για BC έχει παρατηρηθεί ότι είναι χαμηλότερος σε γυναίκες με μεγαλύτερη ηλικία (η ύπαρξη ή όχι εμμηνόρροιας, δε δημιουργεί διαφορετικά αποτελέσματα) που κάνουν χρήση θεραπείας με οιστρογόνα και προγεστίνη (Greiman, et al., 2017). Ωστόσο, η διάγνωση στις γυναίκες γίνεται σε υψηλότερο στάδιο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται σε λάθος διάγνωση των συμπτωμάτων ερεθισμού του κατώτερου ουροποιητικού που είναι πολύ πιθανό να θεωρηθούν ως λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Επιπλέον, έχουν σε όλα τα στάδια διάγνωσης χαμηλότερες πιθανότητες επιβίωσης (Dy, et al., 2017). Αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει διαφορές στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας, στη βιολογία του καρκίνου και στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Η πιθανότητα για εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνεται με την ηλικία και είναι πιο συχνή σε χώρες με οικονομική ανάπτυξη (Babjuk, et al., 2019; Chang, et al., 2017). Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο πιο ακριβός καρκίνος, με το κόστος του να πλησιάζει τα 150.000 \$ κατά κεφαλή (Moher, et al., 2015). Εμφανίζεται συνήθως με τρεις μορφές που έχουν διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτική αγωγή: α) ο μη μυοδιηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστης, β) ο μυοδιηθητικός και γ) η μεταστατική νόσος (PICO Framework Pub Med Health, U.S. National Library of Medicine). Περίπου, το 25-30% των ασθενών θα έχουν μεταστατικό καρκίνο κατά τη διάγνωση, και ένα αντίστοιχο ποσοστό θα αναπτύξει μεταστατική νόσο κατά την πορεία (Cumberbatch, Noon, 2019).

Το ενεργητικό κάπνισμα είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι αποτελεί το πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η πιθανότητα αύξησης του κινδύνου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης από το παθητικό κάπνισμα παραμένει αβέβαιη. Παρόλο που έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες για τον προσδιορισμό της συσχέτισης μεταξύ του παθητικού καπνίσματος και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Dai, et al., 2011; Hu, et al., 2010; Tao, et al., 2010; Zheng, et al., 2012) μόνο μία από αυτές τις μελέτες ανέφερε σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου, της ουροδόχου κύστης στον πληθυσμό, λόγω παθητικού καπνίσματος. Έξι μελέτες ανέφεραν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε μη καπνιστές που εκτέθηκαν σε παθητικό κάπνισμα σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν έκθεση αλλά χωρίς σημαντικές διαφορές, ενώ άλλες ανέφεραν μηδενική σχέση (Dai, et al., 2011; Hu, et al., 2010; Tao, et al., 2010; Zheng, et al., 2012).

Σε κάθε περίπτωση ο πληθυσμός των καπνιστών έχει τετραπλάσιο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης συγκριτικά με τους μη καπνιστές (Freedman, et al., 2011). Χημικά, ο καπνός περιέχει πάνω από 60 είδη καρκινογόνων ουσιών όπως πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και αρωματικές αμίνες, που εκκρίνονται μέσω των νεφρών. Αυτή η διαδικασία θα μπορούσε να βλάψει το ουροθήλιο και να οδηγήσει στην εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Για τη διακοπή του καπνίσματος ή την ελάττωσή του, χρησιμοποιούνται τις τελευταίες δεκαετίες διάφορες τεχνικές εναλλακτικού καπνίσματος. Οι συσκευές ατμού, γνωστές και ως ηλεκτρονικά τσιγάρα, ηλεκτρονικοί εξατμιστές ή ηλεκτρονικά συστήματα διανομής νικοτίνης, είναι συσκευές που λειτουργούν με μπαταρία και χρησιμοποιούν οι άνθρωποι για να εισπνεύσουν ένα αεροδιάλυμα, το οποίο συνήθως περιέχει νικοτίνη (αν και όχι πάντα), αρωματικές ύλες και άλλες χημικές ουσίες. Μπορούν να μοιάζουν με παραδοσιακά τσιγάρα καπνού (cig-a-likes), πούρα ή σωλήνες, ή ακόμα και με καθημερινά αντικείμενα όπως στυλό ή στικάκι μνήμης για ηλεκτρονικό υπολογιστή (USB memory sticks) (Εικόνα 1). Ανεξάρτητα από το σχεδιασμό και την εμφάνισή τους, αυτές οι συσκευές λειτουργούν γενικά με παρόμοιο τρόπο και κατασκευάζονται με παρόμοια εξαρτήματα. Περισσότερες

από 460 διαφορετικές μάρκες ηλεκτρονικών τσιγάρων κυκλοφορούν επί του παρόντος στην αγορά (Zhu, et al., 2014).

Εικόνα 1: Είδη ηλεκτρονικών τσιγάρων



Ο ποσοτικός προσδιορισμός της σχετικής βλάβης που προκαλείται από την εισπνοή των εκπομπών αερολύματος των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε σύγκριση με τον καπνό του συμβατικού τσιγάρου, όπως και η χρησιμότητά τους στη διακοπή του καπνίσματος σήμερα βρίσκεται υπό διερεύνηση. Η καρκινογόνος επίδραση που μπορεί να προκαλούν μακροπρόθεσμα είναι ένα σημαντικό ζήτημα για τη δημόσια υγεία, που χρειάζεται επιπλέον έρευνα.

Σχετικά με τη διατροφή, συστατικά όπως φρούτα, λαχανικά και καφές έχουν μελετηθεί σε σχέση με περιστατικά καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε διάφορες έρευνες (Yao, et al., 2014; Wu, et al., 2015). Διατροφικά πρότυπα που χαρακτηρίζουν τη δίαιτα δυτικού τύπου και περιλαμβάνουν υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικά προϊόντα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και εξευγενισμένους κόκκους, έχουν συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα πρωτεΐνης c-αντιδρώσα (CRP), ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και ινωδογόνου, ενδείξεις που χαρακτηρίζουν τα επίπεδα φλεγμονής. Ταυτόχρονα, η μεσογειακή διατροφή - χαρακτηρίζεται από την υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, φρούτων και πράσινων λαχανικών, ψαριών και ελαιολάδου, χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και βουτύρου και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ και γαλακτοκομικών προϊόντων - σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα φλεγμονής. Παρά τις ενδείξεις, η πιθανή σχέση μεταξύ φλεγμονής που προέρχεται από διατροφική έκθεση και κίνδυνο BC έχει διερευνηθεί ευρέως (Shivappa, et al., 2017).

Στην παρούσα εργασία διερευνάται βιβλιογραφικά και αναλύεται η περίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και η συσχέτισή του με το κάπνισμα και τις νέες τεχνικές καπνίσματος που εφαρμόζονται παγκοσμίως. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται η περιγραφή του ουροποιητικού συστήματος του ανθρώπου και στο δεύτερο, αναλύεται ο καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος – αιτίες, διάγνωση, στάδια-. Στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται οι τεχνικές καπνίσματος και οι επιπτώσεις τους στον καρκίνο και ειδικότερα της ουροδόχου κύστης και στο τέταρτο, εστιάζοντας στην πρόληψη του

καρκίνου εξετάζεται η συσχέτιση της διατροφής με την εμφάνιση ή την εξέλιξη του συγκεκριμένου καρκίνου. Ακολουθούν στο τελευταίο κεφάλαιο τα συμπεράσματα και οι προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

Κεφάλαιο 1° : Ανατομία του ουροποιητικού συστήματος

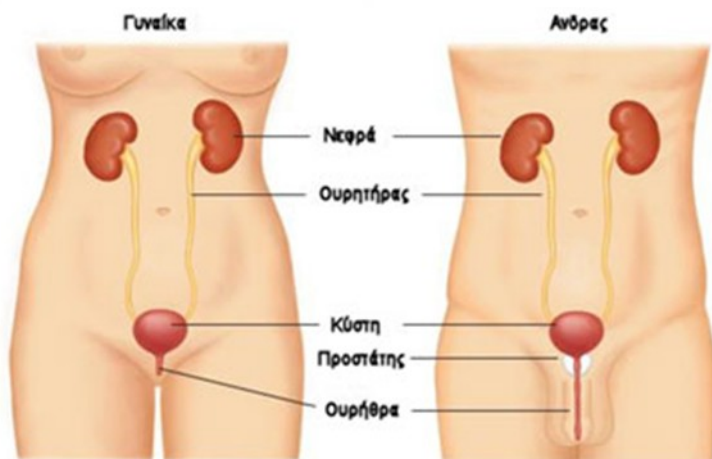
1.1 Τα όργανα του ουροποιητικού συστήματος

Η ουροποιητική οδός των θηλαστικών είναι ένα συνεχόμενο σύστημα κοίλων οργάνων του οποίου η κύρια λειτουργία είναι η συλλογή, μεταφορά, αποθήκευση και αποβολή ούρων περιοδικά και με εξαιρετικά συντονισμένο τρόπο. Έτσι, το ουροποιητικό σύστημα διασφαλίζει την εξάλειψη των μεταβολικών προϊόντων και των τοξικών αποβλήτων που δημιουργούνται στα νεφρά. Το ουροποιητικό σύστημα διακρίνεται σε δύο μέρη: το ανώτερο ουροποιητικό και το κατώτερο ουροποιητικό. Το άνω, περιλαμβάνει τους νεφρούς και τους ουρητήρες, ενώ το κάτω περιλαμβάνει τον ουροποιητικό σωλήνα, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα (Εικόνα 2)(Mahadevan, 2016).

Η διαδικασία της συνεχούς παραγωγής - ροής των ούρων από το ανώτερο ουροποιητικό και η διαλείπουσα αποβολή από το κάτω ουροποιητικό σύστημα κατέχει καθοριστικό ρόλο στην αποβολή μικροβίων που ενδεχομένως να έχουν ήδη εισχωρήσει. Όταν αποβάλλονται πλήρως τα ούρα, το ουροποιητικό σύστημα δρα αποτελεσματικά ως κλειστό σύστημα, απρόσιτο στα μικρόβια. Κάθε συστατικό του ουροποιητικού συστήματος έχει ξεχωριστά ανατομικά χαρακτηριστικά και εκτελεί κρίσιμες λειτουργίες (Hickling, et al., 2017).

Το ουροποιητικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τον καθαρισμό του αίματος από τις τοξικές ουσίες του μεταβολισμού και τη λεμφική αποστράγγιση. Περιλαμβάνει τους νεφρούς (αριστερό και δεξιό), τους νεφρικούς κάλυκες, τη νεφρική πύελο, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. Το αίμα εισέρχεται στα νεφρά μέσω των νεφρικών αρτηριών, που εκφύονται από την κοιλιακή αορτή. Η νεφρική αρτηρία διακρίνεται σε διάφορες τμηματικές αρτηρίες. Συνήθως υπάρχει μία μόνο νεφρική αρτηρία σε κάθε νεφρό, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί σημαντική διακύμανση στην αγγείωση. Πολλαπλές νεφρικές αρτηρίες μπορούν να προκύψουν από την αορτή, καθώς τα νεφρά ανεβαίνουν από την πύελο στην τελική τους θέση. Κάθε νεφρική αρτηρία καταλήγει σε μια επινεφριδιακή αρτηρία, που τροφοδοτεί τα επινεφρίδια και μια ουρητηρική αρτηρία, η οποία με τη σειρά της τροφοδοτεί το ανώτερο τμήμα του ουρητήρα. Οι ουρητήρες αιματώνονται μέσω τριχοειδών από τη νεφρική αρτηρία, από την αορτή, τις αρτηρίες των όρχεων ή των ωοθηκών και τις κοινές λαγόνιες αρτηρίες. Αυτά τα μικρά τριχοειδή σχηματίζουν ένα διαμήκες ανατομικό δίκτυο κατά μήκος της ουρήθρας. Η φλεβική παροχέτευση αντικατοπτρίζει την αρτηριακή παροχή. Η κύστη τροφοδοτείται από αρτηριακούς κλάδους από την εσω λαγόνια αρτηρία. Δύο ή τρία τριχοειδή συνήθως βγαίνουν από την ομφάλια αρτηρία για να τροφοδοτήσουν την κορυφή και το άνω τμήμα του σώματος της ουροδόχου κύστης. Η κύστη αποστραγγίζεται από ένα φλεβικό πλέγμα που βρίσκεται στην ενδοπυελική περιτονία που περιβάλλει την ουροδόχο κύστη. Τα λεμφικά αγγεία της ουροδόχου κύστης διοχετεύονται στους εξωτερικούς και εσωτερικούς λαγόνιους λεμφαδένες και από εκεί στους κοινούς λαγόνους λεμφαδένες.

Εικόνα 2: Το ουροποιητικό σύστημα



1.2 Φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος

Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η παραγωγή και η αποβολή ούρων αλλά και άχρηστων συστατικών που παράγονται κατά το μεταβολισμό από τον οργανισμό. Επίσης διατηρεί σταθερό το ισοζύγιο του νερού και των ηλεκτρολυτών στο ανθρώπινο σώμα. Το κύριο όργανο σε αυτή τη λειτουργία είναι ο νεφρός. Τα υπόλοιπα όργανα του ουροποιητικού, συντελούν στην αποβολή των ούρων και καλούνται και αποχετευτικά όργανα (Silbernagl, 2010). Η κύστη και η ουρήθρα αποτελούν ένα λειτουργικό σύστημα το οποίο ελέγχεται από το κεντρικό και το περιφερειακό νευρικό σύστημα και τους τοπικούς ρυθμιστικούς παράγοντες. Η συντονισμένη δράση των λείων και ραβδωτών μυών της ουροδόχου κύστης, της ουρήθρας και της περιφερικής περιοχής ρυθμίζουν και τη λειτουργία του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος περιφερικά. Διάφοροι νευροδιαβιβαστές, συμπεριλαμβανομένης της ακετυλοχολίνης, της νοραδρεναλίνης, της τριφωσφορικής αδενοσίνης, του νιτρικού οξειδίου και των νευροπεπτιδίων, έχουν εμπλακεί σε αυτόν τον νευρωνικό μηχανισμό, ο οποίος στον ενήλικα ελέγχεται από ένα σύστημα που δρα αντανακλαστικά (spinobulbospinal) (Andersson, & Wein, 2020).

1.2.1 Υγρά σώματος και νεφροί

Σημαντικό στη διατήρηση της καλής λειτουργίας των κυττάρων του οργανισμού είναι η διατήρηση του ισοζυγίου του νερού και των ηλεκτρολυτών σε σταθερά επίπεδα. Το νερό προσλαμβάνεται αυτούσιο, μέσω της τροφής ή της καύσης διαφόρων συστατικών (κυρίως υδατανθρακών). Χάνεται μέσω της αναπνοής του δέρματος, του ιδρώτα, των κοπράνων και της ούρησης. Η πρόσληψη του ρυθμίζεται μέσω του αισθήματος της δίψας και έτσι το ισοζύγιο παραμένει σταθερό (Μπαρμπαλιάς, 2004). Κύριο ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας έχουν οι νεφροί, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να

συμπυκνώνουν ή να αραιώνουν τα ούρα που αποβάλλονται, καθώς αποτελούν τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα στην ισορροπία των υγρών του σώματος (Netter H. Frank, 2019).

1.2.1 Μηχανισμός παραγωγής ούρων

Όπως προαναφέρθηκε μέσω της παραγωγής των ούρων από τους νεφρούς ρυθμίζεται το ισοζύγιο των υγρών του σώματος και επέρχεται η κάθαρση του πλάσματος. Με τα ούρα αποβάλλονται ιόντα και άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού (ουρία, κρεατινίνη, ουρικό οξύ, ουρικά άλατα). Η παραγωγή πραγματοποιείται (Geown, 2006):

1. Με διήθηση μεγάλης ποσότητας πλάσματος από τη σπειραματική μεμβράνη στους ουροφόρους σωλήνες.
2. Με επαναρρόφηση νερού και ηλεκτρολυτών από τους ουροφόρους σωλήνες προς το αίμα.

Ο σχηματισμός των ούρων αναφέρεται σε τρία κύρια στάδια: σπειραματική διήθηση, επαναπορρόφηση και έκκριση. Τα ούρα περιέχουν σε ποσοστό 95% νερό και στο 5% απόβλητα όπως ιόντα νατρίου, καλίου και ασβεστίου και αζωτούχα απόβλητα όπως κρεατινίνη, ουρία και αμμωνία. Η οσμορύθμιση είναι η διαδικασία που διατηρεί την ομοιόσταση του σώματος. Επίσης, πρόκειται για τη διαδικασία διάχυσης διαλυτών και νερού κατά μήκος της ημι-διαπερατής μεμβράνης διατηρώντας έτσι την οσμωτική ισορροπία.

Η οσμωτική πίεση του αίματος ρυθμίζεται από τον νεφρό μέσω της διήθησης και του καθαρισμού, διαδικασία γνωστή ως οσμορύθμιση.

1.2.2 Τα ούρα

Τα ούρα αποτελούνται κυρίως από νερό όπου εμπεριέχονται οργανικές ουσίες και ανόργανα άλατα. Η ποσότητα των ούρων κυμαίνεται ανάλογα με το φύλο, το βάρος καθώς και με την ηλικία. Σε μια γυναίκα υπολογίζεται να είναι στα 1200ml ενώ, σε έναν άνδρα 1500ml. Στο ενδεχόμενο αυξημένης πρόσληψης υγρών, το ποσό των ούρων αυξάνεται ανάλογα. Αυτό οφείλεται στην έκκριση από τον οργανισμό, μιας αντιδιουρητικής ορμόνης και έτσι το ποσό μπορεί να μεταβάλλεται κατά 400ml σε ένα εικοσιτετράωρο. Το ειδικό τους βάρος κυμαίνεται από 1,015-1,020 και εξαρτάται από την πολουρία ή την ολιγουρία. Επίσης τα ούρα κατά τη διάρκεια της ημέρας διαφέρουν από αυτά της νύχτας που είναι πιο πυκνά και σκούρα (μειωμένη παραγωγή), (Silbernagl, 2010). Τα ούρα περιέχουν τα εξής:

Οργανικά στοιχεία:

1. *Ουρία*: προέρχεται από την καύση των πρωτεϊνών.
2. *Κρεατινίνη*: χαρακτηρίζεται από σταθερή αποβολή ανά άτομο και εικοσιτετράωρο και εξαρτάται από τη μυϊκή μάζα του ατόμου.

3. *Ουρικό οξύ*: η παραγωγή του εξαρτάται από το είδος της τροφής. Αυξάνεται με τη κατανάλωση κρέατος. Σε παθολογικές καταστάσεις επικάθεται στους ιστούς.
4. *Ιππουρικό οξύ*: επέρχεται αύξηση με την κατανάλωση πολλών φρούτων και λαχανικών.

Επίσης συναντώνται σε μικρές ποσότητες λεύκωμα, αμινοξέα, οξαλικό οξύ, γαλακτικό οξύ και ουροχολίνη, η οποία μάλιστα δίνει το κίτρινο χρώμα τους.

Ανόργανα στοιχεία

Τα κύρια συστατικά που συναντώνται είναι: το νάτριο, το χλώριο, το κάλιο, το μαγνήσιο, το αμμώνιο, τα ανθρακικά ιόντα, φωσφορικά ιόντα και θειικά ιόντα (Κορφιάτη et al., 2004).

Κεφάλαιο 2^ο : Καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος του ουρογεννητικού συστήματος μετά από αυτόν του προστάτη με μέσο όρο ηλικίας εμφάνισης τα 60 έτη (Dewit, 2009). Σε παγκόσμια κλίμακα, πρόκειται για την 9η πιο συχνή κακοήγη νόσο και τη 13η πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο (Ferlay,etal., 2015). Πράγματι, 76.960 νέες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης και 16.390 θάνατοι από καρκίνο της ουροδόχου κύστης αναμενόταν να εμφανιστούν το 2016 μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (Siegel, etal., 2016). Το 2012, διαγνώστηκαν 429.793 περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης και καταγράφηκαν 165.084 θάνατοι παγκοσμίως (MahdaviFar, etal., 2016). Το πιο κοινό σύμπτωμα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η μικροσκοπική είτε μακροσκοπική αιματουρία, που εμφανίζεται στο 13,7% και 78,3% των ασθενών, αντίστοιχα(Ramirez, etal.,2016). Μεταξύ των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης, η μακροσκοπική αιματουρία μπορεί να σχετίζεται με προχωρημένο παθολογικό στάδιο. Ωστόσο, πολλοί ασθενείς με μικροσκοπική αιματουρία δεν αξιολογούνται επαρκώς και δεν υπάρχει ενεργός έλεγχος για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Elias, etal., 2010).Ο χρόνος εμφάνισής της δε συσχετίζεται με το στάδιο του καρκίνου. Σύμφωνα με τον (Ζιάκας, 2014) η συχνότερη εμφανιζόμενη μορφή καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ο επιφανειακός καρκίνος (μη μυοδιηθητικός) ο οποίος απαντάται κατά σε 60-70% ενώ το υπόλοιπο 30% είναι ο διηθητικός καρκίνος, ο οποίος διηθεί τα βαθύτερα στρώματα του τοιχώματος της κύστης (μυοδιηθητικός). Ένα ποσοστό της τάξης του 10-20% θα εξελιχθεί και θα μετασταθεί. Ένα ποσοστό μικρό είναι ήδη μεταστατικοί όταν διαγνώσκονται. Οι μυοδιηθητικοί όγκοι θεωρούνται επιθετικοί (MIBC) και είναι δυνατόν να προκαλέσουν μετάσταση στους λεμφαδένες ή σε άλλα όργανα.

2.1 Επιδημιολογία

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνεται με την ηλικία, κορυφώνεται μεταξύ 50 ετών και 70 ετών και είναι τρεις φορές πιο συχνή στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης διαφέρει σημαντικά μεταξύ των γεωγραφικών περιοχών, έτσι ώστε η τυποποιημένη συχνότητα εμφάνισης με την ηλικία (ASI) να είναι σχεδόν τρεις φορές μεγαλύτερη σε πιο ανεπτυγμένες περιοχές (ASI 9,5 ανά 100.000 πληθυσμού) από ό,τι στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (ASI 3,3 ανά 100.000 πληθυσμού). Το υψηλότερο ASI παρατηρείται σε χώρες της Ευρώπης (συγκεκριμένα σε Ισπανία, Ιταλία, Δανία και Ελβετία), τη Βόρεια Αμερική, ορισμένες χώρες της Βόρειας Αφρικής (Αίγυπτο) και τη Δυτική Ασία (Τουρκία και Ισραήλ), κυρίως στους άνδρες (Antoni,etal.,2016). Ενώ, τα πιο χαμηλά ποσοστά παρατηρήθηκαν στην Κεντρική και Νότια Αμερική, στην Υποσαχάρια Αφρική και στη Νοτιοανατολική Ασία

(Antoni,etal.,2016). Ο καρκίνος του ουροθηλίου παραμένει ο πιο κοινός τύπος καρκίνου της ουροδόχου κύστης στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη. Ωστόσο, στην Αίγυπτο, το 10-40% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι καρκίνοι πλακωδών κυττάρων που σχετίζονται με τις λοιμώξεις από το *Schistosoma* (Parkin, 2008). Η εισαγωγή αποτελεσματικών φαρμάκων σε συνδυασμό με τη μείωση του καπνίσματος, είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου των πλακωδών κυττάρων και μετατόπιση προς διαφορετικούς καρκίνους του ουροθηλιακού στην Αίγυπτο τα τελευταία χρόνια(Antoni,etal.,2016).

Τα υψηλότερα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης σημειώνονται στους λευκούς πληθυσμούς σχετικά με άλλες εθνικότητες, ωστόσο η επιβίωση είναι μικρότερη στα μαύρα άτομα (Burger, etal.,2013;Yee, etal., 2011), γεγονός που παρατηρείται στις Ηνωμένες Πολιτείες και στο Σ. Πάολο, Βραζιλία. Δυστυχώς, πληροφορίες αναφορικά με το πόσο συχνά εμφανίζεται ο καρκίνος σε μαύρους πληθυσμούς ανά τον κόσμο απουσιάζουν. Τα χαμηλά ποσοστά της Αφρικής ίσως αποδίδονται στη λιγοστή πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη και σε ανταγωνιστικούς κινδύνους θνησιμότητας (Antoni,etal.,2016). Επιπλέον, οι παγκόσμιες μεταβολές στη θνησιμότητα από καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι λιγότερο εμφανείς από ό,τι η συχνότητα εμφάνισής του. Αυτή η μειωμένη μεταβλητότητα μπορεί να προκύψει από τη διαφορά στον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς με καρκίνο προχωρημένου σταδίου διαγιγνώσκονται και εγγράφονται στα συστήματα υγείας (Ploeg, etal., 2009). Σε κάθε περίπτωση, οι διαφορές που παρατηρούνται, στη θνησιμότητα, ανά περιφέρειες, αντικατοπτρίζουν, τουλάχιστον εν μέρει, τη διαφορετική πρόσβαση σε σύγχρονα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης, με ευαίσθητες διαγνωστικές εγκαταστάσεις και ενημερωμένα πρωτόκολλα θεραπείας. Ευτυχώς, σε παγκόσμιο επίπεδο, η θνησιμότητα από τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει μειωθεί ειδικά στις πιο ανεπτυγμένες χώρες. Στις εξαιρέσεις περιλαμβάνονται η Κεντρική και Νότια Αμερική (για παράδειγμα, η Βραζιλία και η Κούβα), ορισμένες χώρες της Κεντρικής, Νότιας και Ανατολικής Ευρώπης (για παράδειγμα, Βουλγαρία, Κροατία, Ουγγαρία και Ρουμανία) καθώς και οι χώρες της Βαλτικής (για παράδειγμα, Λετονία) που εμφάνισαν ταχεία οικονομική μετάβαση τα τελευταία 15 χρόνια. Ωστόσο, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, ο αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου της ουροδόχου κύστης και των αντίστοιχων θανάτων αναμένεται να διπλασιαστεί σχεδόν στο εγγύς μέλλον(Ferlay,etal., 2012). Αυτό το φαινόμενο εξηγείται από την αύξηση του προσδόκιμου ζωής με την πάροδο του χρόνου, καθώς η πλειονότητα του καρκίνου της ουροδόχου κύστης διαγιγνώσκεται σε ηλικίες άνω των 65 ετών. Το μέσο προσδόκιμο ζωής αυξήθηκε κατά 3% από το 1950 και το χάσμα προσδόκιμου ζωής μεταξύ ολόενα και λιγότερο ανεπτυγμένων χωρών έχει μειωθεί κατά 4,9 χρόνια από το 2000(WHO, 2016;Sanli, etal., 2017).

2.2 Συμπτώματα και Διάγνωση

Δεν είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου της ουροδόχου κύστης λόγω των χαμηλών ποσοστών εμφάνισης σε σύγκριση με τους κοινούς καρκίνους όπως ο καρκίνος του προστάτη και του μαστού. Ωστόσο, αρκετές μη τυχαιοποιημένες δοκιμές, έχουν αποδείξει την ικανότητα ανίχνευσης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε πρώιμο στάδιο, κάνοντας ανίχνευση αίματος στα ούρα ή χρησιμοποιώντας προγνωστικούς ή διαγνωστικούς δείκτες, με στόχο επίσης τα ούρα, ανιχνεύοντας ή μετρώντας διάφορα μόρια (κυτταρολογική εξέταση της πρωτεΐνης NMP22, η οποία αντικατοπτρίζει τη μιτωτική δραστηριότητα)(Lotan, et al., 2009). Αν και η αξία, της κυτταρολογικής εξέτασης των ούρων, έχει αναγνωριστεί ως προς την παρακολούθηση των ασθενών με NMIBC, τα χαμηλά ποσοστά ανίχνευσης όγκων χαμηλής κακοήθειας, περιορίζουν την τρέχουσα εφαρμογή σε μια εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου. Επιπλέον, έχει προταθεί έλεγχος για άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης - εκείνων με σημαντική έκθεση σε παράγοντες κινδύνου όπως οι καπνιστές (Chou, & Dana, 2010). Σε αντίθεση με άλλες κοινές κακοήθειες, η γενετική προδιάθεση έχει μικρή χρησιμότητα στην πρόβλεψη του ποιος θα αναπτύξει καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η γενετική μπορεί να λειτουργήσει προστατευτικά, λαμβάνοντας υπόψη και μετριάζοντας/ρυθμίζοντας την ευαισθησία σε περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου (Lotan, 2016).

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αναπτύσσεται μέσω δύο διαφορετικών μοριακών-γενετικών οδών, δημιουργώντας δύο κατηγορίες όγκων τους επιφανειακούς και τους διηθητικούς. Και οι δύο υπότυποι παρουσιάζουν μοναδικά παθολογικά και διαφορετικά μοριακά χαρακτηριστικά. Πράγματι, το έργο The Cancer Genome Atlas χαρακτήρισε γενετικά τους διαφορετικούς τύπους καρκίνου της ουροδόχου κύστης αποδίδοντάς τους μοναδικά χαρακτηριστικά και διαφορετικές θεραπείες.

Οι περισσότεροι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης διαγιγνώσκονται αφού οι ασθενείς διαμαρτύρονται για μακροσκοπική αιματουρία. Οι περιπτώσεις επιβεβαιώνονται μετά από διουρηθρική εκτομή του όγκου της ουροδόχου κύστης (TURBT), η οποία χρησιμεύει επίσης ως το πρώτο στάδιο της θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι 10-20% σε ασθενείς με μακροσκοπική αιματουρία και 2-5% σε άτομα που εμφανίζουν μικροσκοπική αιματουρία(Cohen, & Brown, 2003). Συνήθως, η μικροσκοπική αιματουρία αναγνωρίζεται σε εξετάσεις ούρων που πραγματοποιούνται για γενική αξιολόγηση της υγείας. Υποψία για καρκίνο της ουροδόχου κύστης μπορεί να δώσει η εμφάνιση στο κατώτερο ουροποιητικό σύστημα του ασθενή μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως η μειωμένη αποθήκευση ούρων, ή συχνότητα ούρησης και η δυσουρία. Αυτά τα συμπτώματα είναι συχνότερα σε ασθενείς με μη διηθητικό CIS (Ramirez, et al., 2016; Babjuk, et al., 2019; Liedberg, et al., 2016). Η ανάλυση ούρων, είτε με ταινίες εμβάπτισης, είτε με μικροσκοπική ανάλυση ή και τα δύο, πρέπει αφενός να αποδεικνύει την παρουσία αιματουρίας και αφετέρου να αποκλείει την περίπτωση λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, η οποία μπορεί να

μιμείται ή / και να συνυπάρχει με καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Άρα, κατόπιν της θεραπείας της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος, πρέπει να επιβεβαιωθεί η απουσία αυτών των συμπτωμάτων καθώς και η αιματοουρία(Richards, etal., 2016).

Περισσότερο από το 90% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης είναι καρκινώματα μεταβατικού επιθηλίου, 5% είναι καρκινώματα πλακώδους επιθηλίου και λιγότερο από 2% αναφέρονται ως αδενοκαρκίνωμα ή αδιαφοροποίητο καρκίνωμα. Η ιστοπαθολογική διαβάθμιση κακοήθειας του μεταβατικού κυτταρικού καρκινώματος της ουροδόχου κύστης ιστορικά γινόταν με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά και βασίστηκε σε ένα σύστημα ταξινόμησης σύμφωνα με το οποίο οι όγκοι της ουροδόχου κύστης, ανάλογα με το βαθμό της αναπλαστικότητας των κυττάρων τους, διακρίνονται σε θηλώματα (grade 0) και σε καρκινώματα (grades I, II, III) (Mostofi, etal., 1973). Το 1998, με ομοφωνία της ΠΟΥ και της Διεθνούς Εταιρείας Ουρολογικής Παθολογίας οι βαθμοί κακοήθειας περιγράφονται, ανάλογα με την έκταση της διείσδυσης ή το βάθος της διείσδυσης των όγκων στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης, σε δυο κατηγορίες: επίπεδες βλάβες (flatlesions) και θηλώδεις βλάβες (papillarylesions) (WHO, 2004). Η πρώτη περιλαμβάνει την ουροθηλιακή υπερπλασία, την αντιδραστική ουροθηλιακή ατυπία, την ατυπία αγνώστου σημαντικότητας, τη δυσπλασία και το carcinoinsitu. Η δεύτερη αναφέρεται στα: ουροθηλιακό θήλωμα, θηλώδες ουροθηλιακό νεόπλασμα χαμηλού κακοήθους δυναμικού που έχουν την τάση να υποτροπιάζουν (PapillaryUrothelialNeoplasmofLowMalignantPotential/PUNLMP), χαμηλού βαθμού ουροθηλιακό καρκίνωμα και υψηλού βαθμού ουροθηλιακό καρκίνωμα. Η αποδοχή του νέου συστήματος ταξινόμησης δεν είναι καθολική και πολλοί είναι αυτή που χρησιμοποιούν την ταξινόμηση του 1973. Το 2016, εκδόθηκε μια τρίτη έκδοση της ταξινόμησης του ΠΟΥ, τονίζοντας τις αλλαγές που πρότεινε το 2004 έναντι της ταξινόμησης του 1973. Ενώ το όφελος από την ταξινόμηση του 1973 δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί συστηματικά, η τρέχουσα έκδοση (2016) παρέχει παρόμοιες ορολογίες και σαφέστερους ορισμούς, ειδικά ως προς τη διαφοροποίηση στο MIBC.

Όταν υπάρχει υποψία ουροθηλιακού καρκινώματος, η αρχική εκτίμηση πραγματοποιείται με κυτταρολογική εξέταση ούρων, κυστεοσκόπηση και απεικονιστικό έλεγχο των ανώτερων οδών του ουροποιητικού συστήματος. Η κυτταρολογική εξέταση των ούρων, έχει χαμηλή ευαισθησία, ειδικά για όγκους χαμηλής επιθετικότητας και συνίσταται σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να αναγνωρισθούν κυστεοσκοπικά.

Μετά την ανίχνευση μιας βλάβης στο ουροθήλιο, η διάγνωση και το κλινικό στάδιο καθορίζονται με διουρηθρική εκτομή. Αυτή η εκτομή θα πρέπει να περιλαμβάνει και το μυϊκό χιτώνα. Όταν η εκτομή εμφανίζει διείσδυση στο χόριο αλλά δεν περιλαμβάνει επαρκή μυϊκόχιτώνα στο δείγμα, πρέπει να επαναληφθεί εκτομή για να αποκλειστεί η διείσδυση στη μυϊκήστιβάδα. Η επαναληπτική εκτομή για όγκους T1 θα αξιολογήσει σωστά τη διήθηση, (9-53% των όγκων) που κατά την αρχική εκτομή ήταν υποεκτιμημένοι (Brauers, etal., 2001; Grimm, etal., 2003), (Herr, etal.,

2007; Schwaibold, et al., 2006). Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα ευρήματα, ορισμένοι ερευνητές προτείνουν επαναλαμβανόμενη εκτομή σε όλους τους υψηλού βαθμού όγκους T1.

Κατά τη διουρηθρική εκτομή, πρέπει να πραγματοποιείται αμφίχειρη εξέταση για την εκτίμηση του βαθμού κινητικότητας της ουροδόχου κύστης και των πυελικών οργάνων. Στο πλαίσιο της μυοδιηθητικής νόσου, θα πρέπει να εκτιμηθεί ο βαθμός μετάστασης, με επιπλέον αξονική τομογραφία κοιλίας και θώρακος, εξετάσεις λειτουργίας του ήπατος και αιματολογικές αναλύσεις για κρεατινίνη και ηλεκτρολύτες ορού.

2.3 Σταδιοποίηση του καρκίνου και πρόγνωση της πορείας του

Η σταδιοποίηση περιλαμβάνει το σύνολο των διαγνωστικών τεχνικών με τις οποίες εκτιμάται τόσο η τοπική επέκταση ενός νεοπλασματος όσο και η συστηματική διασπορά του. Οι γιατροί τη χρησιμοποιούν δύο τεχνικές για να εκτιμήσουν την έκταση του καρκίνου και να κάνουν πρόγνωση για την πορεία του ασθενή την κλινική και την παθολογοανατομική. Το στάδιο του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι βασικό για να προσδιοριστεί η θεραπεία που θα ακολουθηθεί έτσι λοιπόν στο κλινικό στάδιο ακολουθείτε η φυσική εξέταση υπο μερική νάρκωση και το παθολογοανατομικό στάδιο μετά από την χειρουργική επέμβαση αφαίρεσης της κύστης (NMIBC ή MIBC) (Babjuk, et al., 2019; Sobin, & Wittekind, 2009). Ωστόσο, αν και η πρόγνωση δεν μπορεί να είναι απόλυτα ακριβής, το βάθος της διείσδυσης του όγκου στο τοίχωμα της ουροδόχου κύστης μπορεί να παρέχει μια εκτίμηση του κινδύνου. Για παράδειγμα, οι όγκοι που περιορίζονται στο βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης και δεν εισβάλλουν στο χόριο ταξινομούνται ως στάδιο Ta σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM (Sobin, & Wittekind, 2009). Ο βαθμός διαφοροποίησης αυτών των κυττάρων χαρακτηρίζει την επιθετικότητα του καρκίνου (Eble, et al., 2004; Sylvester, et al., 2005).

Οι όγκοι που εισβάλλουν στο χόριο χαρακτηρίζονται ως στάδιο T1. Οι όγκοι που διεισδύουν στους μυς της ουροδόχου κύστης και πέρα από αυτούς, είναι εξαιρετικά επιθετικοί (Sobin, & Wittekind, 2009; Fritsche, et al., 2010).

Πιο συγκεκριμένα, με βάση τις οδηγίες της κλινικής πρακτικής της ESMO, (2016) διακρίνονται τα ακόλουθα στάδια:

Στάδιο 0a: Μη διηθητικό(επιφανειακό) θηλώδες καρκίνωμα, στο οποίο ο όγκος περιορίζεται στο επιθήλιο της ουροδόχου κύστης.

Στάδιο 0is: Καρκίνωμα insitu, (επίπεδος όγκος) με υψηλό βαθμό διαφοροποίησης που επίσης περιορίζεται στο επιθήλιο της ουροδόχου κύστης.

Στάδιο I: Ο όγκος διηθεί στο βασικό υμένα της ουροδόχου κύστης.

Στάδιο II: Ο όγκος διηθεί στο μυϊκό χιτώνα της ουροδόχου κύστης (μυοδιηθητικός) και διακρίνεται στο στάδιο T2a όπου ο όγκος διηθεί στους επιφανειακούς μυς της ουροδόχου κύστης και στο T2b, όπου ο όγκος διηθεί στους βαθιούς μυς της ουροδόχου κύστης (εξωτερικό μισό).

Στάδιο III: Ο όγκος διηθεί τον περικυστικό ιστό και διακρίνεται α) στο στάδιο T3a για μικροσκοπική διήθηση β) στο T3b για μακροσκοπική διήθηση και γ) στο T4a για διήθηση στα είτε στον προστάτη στους άνδρες, είτε στη μήτρα και/ή στον κόλπο στις γυναίκες.

Στάδιο IV: Ο καρκίνος είναι προχωρημένος και μεταστατικός καθώς μπορεί να διηθήσει στο πυελικό ή/και το κοιλιακό τοίχωμα, στο στρώμα του προστάτη, τις σπερματοδόχες κύστες, τη μήτρα, τον κόλπο. Η μετάσταση μπορεί να γίνει στους λεμφαδένες ή σε όργανο που βρίσκεται σε απόσταση από την ουροδόχο κύστη.

Επιφανειακός καρκίνος

Για την θεραπεία του απαιτείται έγκαιρη διάγνωση και επίσκεψη στον ουρολόγο. Η όποια καθυστέρηση είναι σε βάρος του ασθενή. Ο εν λόγω καρκίνος αντιμετωπίζεται με τη διουρηθρητική αφαίρεση του όγκου από την κύστη. Εάν αυτή αποτελεί τη μόνη θεραπεία υπάρχει το ενδεχόμενο υποτροπής σε ποσοστό 30-70%, μέσα στα επόμενα χρόνια. Για αυτό το λόγο είθισται συμπληρωματική θεραπεία (ενδοκυστική χορήγηση χημειοθεραπευτικής ουσίας). Κατά αυτό το τρόπο μπορεί να επιτευχθεί η καταστροφή των υπολειπομένων καρκινικών κυττάρων καθώς επίσης έχουμε και την καταπολέμηση των προ καρκινικών κυττάρων μη ορατών σε άλλα σημεία της κύστης. Για τον έλεγχο της ανταπόκρισης της θεραπείας στη νόσο απαιτείται τακτικός έλεγχος με κυστεοσκόπηση (Dewit, 2009; Ζιάκας, 2014).

Διηθητικός καρκίνος

Η θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο αυτό εστιάζεται στην ευρύτερη αφαίρεση του όγκου (μερική ή ολική αφαίρεση- κυστεκτομή). Το είδος της κυστεκτομής εξαρτάται από το μέρος που συναντάται ο όγκος. Παραδείγματος χάρη αν ο όγκος συναντάται σε κινητά σημεία μπορεί να γίνει μερική κυστεκτομή. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι αυξημένος και ίσως θα ήταν σωστότερο να γίνει ριζική κυστεκτομή. Στον άνδρα συνοδεύεται με ταυτόχρονη αφαίρεση του προστάτη και πολλές φορές της ουρήθρας. Στη γυναίκα συνοδεύεται από αφαίρεση των εξαρτημάτων της μήτρας (σάλπιγγες, ωοθήκες) καθώς και από το μισό τμήμα του κόλπου. Η ακτινοβολία και η συστηματική χημειοθεραπεία αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες και δε συστήνονται τόσο λόγω υποτροπών όσο και μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών (Dewit, 2009; Ignatavicius, and Workman, 2008).

Μεταστατικός καρκίνος

Θεωρείται ο καρκίνος ο οποίος έχει εμφανείς μεταστάσεις σε λεμφαδένες ή άλλα όργανα. Η αντιμετώπιση του γίνεται κυρίως με τη χρήση χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας. Η χειρουργική αντιμετώπιση δεν αποτελεί πάντα τη λύση. Αναφέρεται σύμφωνα με τον Ζιάκας, (2014), ότι σε ποσοστό 15%, οι ασθενείς κατά τη διάγνωση έχουν τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ το 30-40% φερόντων διηθητικό καρκίνο θα αναπτύξουν μεταστάσεις παρά την ριζική κυστεκτομή ή την

ακτινοβολία. Η επιβίωση των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά όταν επέρχεται συνδυασμός των τεχνικών. Μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα συνεπάγονται πενταετή επιβίωση σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Σε προχωρημένες περιπτώσεις όπου η θεραπευτική μέθοδος είναι καταδικασμένη γίνεται απλώς αντιμετώπιση των επιπλοκών ώστε να επιτευχθεί ένα καλύτερο επίπεδο ζωής για τον ασθενή (Dewit, 2009; Ignatavicius, and Workman, 2008).

Μια νέα μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η λεμφαγγειογραφία με μαγνητικό συντονισμό, η οποία χρησιμοποιεί νανοσωματίδια υπερπαραμαγνητικού σιδήρου με υπερήχους για τον εντοπισμό μεταστάσεων λεμφαδένων τόσο μικρών όσο και 2 mm (Harisinghani, et al., 2003). Αποτελέσματα από την ανάλυση (Deserno, et al., 2004), της τεχνικής αυτής σε ασθενείς με μεταβατικό καρκίνωμα κυττάρων έδειξαν ευαισθησία σε ποσοστό 96% και ειδικότητα 95% για την ανίχνευση τέτοιων μεταστάσεων. Η ακρίβεια αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη σε σύγκριση με αυτή που επιτυγχάνεται με τη συμβατική μαγνητική τομογραφία MRI ή αξονική τομογραφία CT, που βασίζονται κυρίως σε κριτήρια μεγέθους για τη σταδιοποίηση των νεοπλασιών, αλλά χρειάζεται διερεύνηση σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών για επικύρωση της (Kaufman, et al., 2009).

Σίγουρα ο πιο σημαντικός παράγοντας καταγραφής του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η κωδικοποίηση και η αναφορά μη διηθητικών (insitu) όγκων, που συχνότατα αναφέρονται στις διαγνώσεις των αντίστοιχων νεοπλασιών. Στις ΗΠΑ, όλοι οι insitu όγκοι της ουροδόχου κύστης (Nielsen, et al., 2014), δέχονται επεμβατική θεραπεία, γεγονός που οδηγεί σε χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Μικρότερα ποσοστά θνησιμότητας αναφέρθηκαν και στη Σκωτία, όπου στις περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης, καταγραφόταν και οι μη κακοήθεις όγκοι. Στη συνέχεια κυκλοφόρησαν νέες ευρωπαϊκές και εθνικές κατευθυντήριες γραμμές κωδικοποίησης, με σύσταση να κωδικοποιηθούν αυτοί οι όγκοι ως νεοπλάσματα αβέβαιης συμπεριφοράς ή καρκινώματα in situ, όποτε είναι δυνατόν. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μια ξαφνική μείωση των συνολικών ποσοστών εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (<http://www.isdscotland.org/>).

Συνοψίζοντας, οι επιλογές θεραπειών για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το στάδιο της διάγνωσης και συνήθως περιλαμβάνουν τη διαδερμική εκτομή του όγκου ακολουθούμενη από μερική ή ριζική κυστεκτομή, ενδοκυστική ανοσοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή συστηματική χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία. Ο τρόπος αντιμετώπισης της ασθένειας, μπορεί να επιδράσει θετικά στο προσδόκιμο ζωής αν και σε πολλές περιπτώσεις λειτουργεί συνεργατικά και με άλλες αιτίες (Antoni, et al., 2017).

2.4 Αιτίες εμφάνισης

2.4.1 Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ιδιαίτερα εθιστικό. Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί με το ότι ο καπνός που παράγεται κατά την καύση περιέχει εκατοντάδες ουσίες, οι οποίες θα μπορούσαν να χωριστούν σε δυο κατηγορίες τις σωματιδιακές και τις πτητικές ή αέριες (Stern, etal., 2009). Οι πιο γνωστές σωματιδιακές είναι η πίσσα, η νικοτίνη και το νερό, ενώ στις αέριες/πτητικές ουσίες συγκαταλέγονται το μονοξείδιο του άνθρακα, το μονοξείδιο του αζώτου, το υδροκυάνιο, οι πτητικές νιτροζαμίνες, οι ακρολεΐνες και πολλές άλλες (FDA, 2012, 2011):

Νικοτίνη: η νικοτίνη μαζί με το βενζόλιο είναι οι πιο εθιστικές ουσίες στο κάπνισμα. Δίχως αυτές η διακοπή του καπνίσματος θα ήταν αρκετά εύκολη. Στις ημέρες μας υπάρχουν πολλοί και διαφορετικοί τρόποι προκειμένου να εξαλειφθεί η νικοτίνη, για να αποφευχθεί αυτό έχουν ανακαλυφθεί/επινοηθεί τετρακόσιες διαφορετικές πατέντες που «αυξάνουν τη θελημένη ποσότητα στον οργανισμό». Η εν λόγω ουσία απορροφάται άμεσα από την στοματική κοιλότητα και το πνεύμονα και προκαλεί αύξηση της πίεσης, ταχυκαρδία, βρογχοσυστολή, υπεργλυκεμία κ.α.

Πίσσα: περιέχει πολλούς υδρογονάνθρακες, πολλοί από τους οποίους είναι καρκινογόνοι. Έρευνες έχουν εστιαστεί σε αυτήν για την κατασκευή φίλτρων καπνού από acetat.

Μονοξείδιο του άνθρακα: προσκολλάται στην αιμοσφαιρίνη, μέσω αυτής μεταφέρεται το οξυγόνο και έτσι κατά επέκταση μειώνεται η επαρκής ποσότητα που είναι απαραίτητη για τις ανάγκες του σώματος μας. Το μονοξείδιο του άνθρακα μπορεί να προκαλέσει ισχαιμία του μυοκαρδίου και να επιφέρει σοβαρή επιδείνωση της υγείας σε μια ήδη βεβαρημένη κατάσταση.

Μονοξείδιο του αζώτου: μαζί με τα υπόλοιπα οξείδια του αζώτου ενεργοποιούν τα μονοκύτταρα του πνεύμονα, τα οποία παράγουν ελεύθερες ρίζες όπου επέρχεται καταστροφή τους. Η αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το εμφύσημα είναι τα φυσικά επακόλουθα.

Ανθρακένιο, βενζοπυρένιο και πτητικές νιτροζαμίνες: σε πειράματα που έγινα σε ζώα αποδείχθηκε ότι είναι καρκινογόνες, πιο συγκεκριμένα επαλείφθηκε με ανθρακένιο δέρμα ποντικού για χρονικό διάστημα έξι μηνών όπου και διαπιστώθηκε η ανάπτυξη καρκίνου του δέρματος στο σημείο αυτό.

Υδροκυάνιο και ακρολεΐνη: κατά κύριο λόγο βλάπτουν το κρουσσωτό επιθήλιο αλλά και όποιο άλλο κύτταρο εισχωρήσει. Αναφέρεται ότι το υδροκυάνιο σταματά οριστικά την αναπνοή του κυττάρου, το οποίο στη συνέχεια νεκρώνεται.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται πέραν αυτών, τουλάχιστον 482 ουσίες που περιέχονται στον καπνό και είναι γνωστό πως είναι τοξικές, βλαπτικές ή και καρκινογόνες ουσίες όπως οι νιτροζαμίνες, φαινόλες, βενζοπυρένιο, αμμωνία, φορμαλδεΰδη, μόλυβδος κ.α. συναγωνίζονται για το ποια είναι πιο επιβλαβής για τον ανθρώπινο οργανισμό.

Σε μετα-ανάλυση 63 ερευνών που διερευνούσε τη συσχέτιση καπνίσματος και καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αναδείχτηκε πως η πιθανότητα να εμφανίσουν τη συγκεκριμένη νεοπλασία είναι

πολύ μεγαλύτερη στους καπνιστές συγκριτικά με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Όταν εξετάστηκαν οι πρώην καπνιστές, παρουσίασαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με όσους δεν έχουν καπνίσει ποτέ, αλλά μικρότερη από τους ενεργούς καπνιστές (Gabriel, et al., 2012). Η μετα-ανάλυση διαπίστωσε επίσης ότι η θνησιμότητα στη συγκεκριμένη ασθένεια (με το διαγνωστικό σύστημα DSM) είναι μεγαλύτερη στους τρέχοντες καπνιστές έναντι των πρώην καπνιστών (1,53 [95%] και 1,44 [95%], αντίστοιχα). Για την εγκυρότητα και την αξιοπιστία της μετα-ανάλυσης, λειτούργησαν αφενός τα χρόνια που έχουν σταματήσει να καπνίζουν οι πρώην καπνιστές και αφετέρου ο αριθμός των τσιγάρων που κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως και η σταθερότητα αυτού του αριθμού στη διάρκεια του χρόνου. Το ζήτημα αυτό έχει ιδιαίτερη αξία καθώς έχει αποδειχθεί πως υπάρχει θετική ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας και της έντασης του καπνίσματος με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Ferris, et al., 2013; Polese, et al., 2014; Erdurak, et al., 2014; Krabbe, et al., 2015).

Επιπρόσθετα ο συγκεκριμένος καρκίνος, μπορεί επίσης να σχετίζεται με το κάπνισμα οπίου. Σε μετα-ανάλυση των Afshari et al., (2017), 17 μελετών διαπιστώθηκε σχετικός κίνδυνος με τη χρήση οπίου 3,85 (95%), η οποία αυξήθηκε σε μέγεθος εάν υπήρχε ταυτόχρονη χρήση καπνού. Αντίθετα, σε μελέτη κοόρτης που πραγματοποιήθηκε στην Καλιφόρνια (Thomas, et al., 2015), για έντεκα χρόνια και αφορούσε τριάντα τέσσερις χιλιάδες καπνιστές κάνναβης δεν αναδείχθηκε κάποια σχέση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να μεταβληθούν με την αυξημένη νομιμοποίηση της χρήσης κάνναβης στις ΗΠΑ. Η επίδραση της χρήσης ηλεκτρονικού τσιγάρου στον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης θα είναι επίσης σημαντική για την αξιολόγηση, καθώς υπάρχουν ενδείξεις για παρόμοια καρκινογόνα στοιχεία στα ούρα των ατμιστών ηλεκτρονικών τσιγάρων και των τακτικών χρηστών τσιγάρων (Fuller, et al., 2018).

Κλινικές και βιολογικές έρευνες συνιστούν ότι το κάπνισμα σχετίζεται με δυσμενείς επιπτώσεις στον εν λόγω καρκίνο (Green et al., 2013). Μέσω του καπνού του τσιγάρου συντελούνται μια σειρά μηχανισμών όπως: έκφραση του γονιδίου p53 (Zhang et al., 1994), χρωμοσωμικές μεταβολές (Zhanget al., 1997), ανοσοδιαμόρφωση κ.α.. Κατά συνέπεια θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η μακροχρόνια έκθεση σε υψηλές δόσεις «καπνού» μπορεί να οδηγήσει σε πιο επιθετικούς φαινότυπους καρκίνου επηρεάζοντας κατά αυτό τον τρόπο την πρόγνωση και κατά επέκταση τη θεραπεία του.

Σε κάθε περίπτωση όμως, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη το φυσικό ιστορικό της νόσου, καθώς τα τρέχοντα πρότυπα καρκίνου της ουροδόχου κύστης αντικατοπτρίζουν τις επιπτώσεις του καπνίσματος όσων κάπνιζαν, πριν από 20-30 χρόνια. Αυτό προκάλεσε πολύ μεγάλη αύξηση των κρουσμάτων σε χώρες όπως η Αμερική που έχει πολύ υψηλό δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης, και το 42% των ενηλίκων ήταν καπνιστές το 1965 και όμοια το 63% των Ισπανών το 1978 σύμφωνα με τις Εθνικές Έρευνες Υγείας (Centres for Disease Control and Prevention). Με τον αντικαπνιστικό αγώνα και τη μείωση του καπνίσματος που έχει συμβεί τα τελευταία χρόνια, η εμφάνιση αυτού του είδους

καρκίνου όπως και οι επακόλουθοι θάνατοι, σε πολλές χώρες της Ευρώπης αλλά και στη Βόρεια Αμερική έχουν μειωθεί σημαντικά (Regidor, et al., 2010; Antoni, et al., 2016). Ωστόσο, σε άλλες περιοχές του κόσμου, όπως οι αναπτυσσόμενες οικονομίες της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής ή ορισμένων χωρών της Κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης, ο επιπολασμός του καπνίσματος άρχισε να μειώνεται πιο πρόσφατα, αλλά εξακολουθεί να αυξάνεται ιδίως στις γυναίκες (Eriksen, et al., 2015), γεγονός που υποδηλώνει ότι δεν θα παρατηρηθεί μείωση στη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα για μερικές δεκαετίες ακόμα.

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι η υψηλότερη, αν και όχι ομοιόμορφη, σε περιοχές με υψηλά ποσοστά καπνίσματος κατά τη δεκαετία του 1980 (Antoni, et al., 2016; Ng, et al., 2014). Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους άνδρες στην Ιταλία και Ισπανία ήταν 36,7 ανά 100.000 το 2003 και 33,2 ανά 100.000 το 2007. Έτσι, τα πρότυπα καπνίσματος μπορούν τουλάχιστον να εξηγήσουν εν μέρει τις γεωγραφικές διαφορές στην επιδημιολογία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Δυστυχώς, ο ΠΟΥ έχει αναφέρει αύξηση της κατανάλωσης καπνού σε μεγάλες περιοχές του λιγότερο ανεπτυγμένου κόσμου, συμπεριλαμβανομένης της Αφρικής, της Μέσης Ανατολής, της Ανατολικής Ευρώπης, των χωρών της πρώην Σοβιετικής Ένωσης και της Ασίας, όπου ο κυβερνητικός έλεγχος στην αγορά τσιγάρων (συμπεριλαμβανομένου του μάρκετινγκ) είναι λιγότερο αυστηρός και λείπει η δημόσια συζήτηση σχετικά με τις επιβλαβείς συνέπειες του καπνού (Mackay, Eriksen, 2012).

2.4.2 Επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες

Η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα στοιχεία αντιπροσωπεύει περίπου το 6% των περιπτώσεων που εκδηλώνουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αν και τα αποτελέσματα χρήζουν περισσότερη διερεύνηση (Rushton, et al., 2010). Επαγγελματικά καρκινογόνα που είναι γνωστό ότι προκαλούν BC περιλαμβάνουν βενζιδίνη, ορθο-τολουιδίνη, 2-ναφθυλαμίνη, 4-αμινοδιφαινύλιο και 4,4'-μεθυλενο-δισ (2-χλωροανιλίνη) (MBOCA). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφανίζεται σε βιομηχανικές περιοχές που επεξεργάζονται βαφές, καουτσούκ και προϊόντα πετρελαίου (Cogliano, et al., 2011), ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο της ουροδόχου κύστης αφορά σε εργαζόμενους σε εργοστάσια παραγωγής ηλεκτρικού ρεύματος και χημικές βιομηχανίες (Smith, et al., 2016; Cumberbatch, et al., 2016). Μαζί με την εκτεταμένη αστικοποίηση, η έκθεση στο όζον της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, η κατανάλωση νερού ή τροφίμων μολυσμένων με αρσενικό μπορούν να εξηγήσουν τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, στην Αργεντινή, τη Χιλή και το Μπαγκλαντές (Burger, et al., 2013; Hashim, Boffetta, 2014).

Καρκινογόνοι παράγοντες με ύποπτο/προσδιορισμένο ρόλο της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν την έκθεση σε 2-ναφθυλαμίνη, 4-αμινοδιφαινύλιο, τολουόλιο, 4,40-μεθυλενίβες (2-χλωροανιλίνη), μεταλλικά υγρά, πολυαρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAH), υπερχλωροαιθυλένιο

και καυσαέρια (Hadkhale, et al., 2017). Οι Noon et al., (2018), έδειξαν ότι οι εργάτες οικοδομών και οι άντρες εργάτες σε χημικές εγκαταστάσεις ήταν πιο πιθανό να παρουσιάσουν διηθητικό τοπικό καρκίνο. Περιορισμοί σε αυτή τη μελέτη ήταν η αδυναμία ελέγχου του καπνίσματος και ο προσδιορισμός της αντίστοιχης θεραπείας που χρησιμοποιήθηκε. Επιπλέον, δεν είναι πάντα διαθέσιμα τα δεδομένα σχετικά με τον τύπο του χημικού χειρισμού και τα προστατευτικά ρούχα που χρησιμοποιούνται (Noon, et al., 2018; Cumberbatch, Noon, 2019). Η μεγαλύτερη μελέτη σε σχέση με τους επαγγελματικούς κινδύνους για εμφάνιση καρκίνου έγινε από τους Cumberbatch et al., (2015), η οποία εξέτασε 263 δημοσιεύσεις. Σύμφωνα με αυτή, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξήθηκε στα 42/61 επαγγέλματα που εξετάστηκαν. Ο υψηλότερος συγκεντρωτικός σχετικός κίνδυνος, αφορούσε στους εργαζόμενους στον καπνό (RR 1,72 [95%]) και στους εργαζόμενους βαφής (RR 13,4 [95%]). Συνολικά, η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες έφτασε στο 5-6% του αποδιδόμενου κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Westhoff, et al., 2016).

2.4.3 Διαιτητικοί παράγοντες

Όπως και σε πολλές ασθένειες, ο κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχει διερευνηθεί και για τους διατροφικούς παράγοντες.

Επίδραση του αλκοόλ. Ενώ ορισμένες αναφορές υποδηλώνουν μια σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Zaitse, et al., 2016), μια επιδημιολογική μελέτη (European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition [EPIC] στην οποία συμμετείχαν 160 άτομα και παρακολούθηθηκαν πάνω από 13,9 χρόνια δεν έδειξαν συσχέτιση (Botteri, et al., 2017). Εκείνοι που ανέφεραν υψηλή πρόσληψη αλκοόλ είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, αλλά δεν υπήρχε απόκριση δόσης, γεγονός που υποδηλώνει την πιθανή επίδραση παραγόντων που έχουν να κάνουν με το συνολικό τρόπο ζωής. Αντίθετα, οι ασιατικοί πληθυσμοί που στερούνται το ένζυμο αφυδρογονάσης αλκοόλης που μεταβολίζει την ακεταλδεΐδη (ενοχοποιείται ως καρκινογόνα ουσία) δεν έδειξαν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Masaoka, et al., 2017).

Βιταμίνες / αντιοξειδωτικά. Σε αρκετές έρευνες αναφέρεται πως η επίδραση των βιταμινών και αντιοξειδωτικών (φλαβονόλες, λιγνάνες και καροτενοειδή πλάσματος) είναι θετική σε σχέση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Αυτοί οι παράγοντες πιστεύεται ότι διαθέτουν αντικαρκινογόνες ιδιότητες και απεκκρίνονται στα ούρα. Επιπλέον, πειράματα που έχουν πραγματοποιηθεί σε ζώα έχουν δείξει τον προστατευτικό τους ρόλο (Park, et al., 2017; Chen, et al., 2015). Μια μετα-ανάλυση επτά ερευνών (δύο κούρτης και πέντε περιπτώσιολογικών μελετών) έδειξε μια σχετική επικινδυνότητα μεταξύ χαμηλότερης έναντι της υψηλότερης πρόσληψης βιταμίνης D (Zhang, et al., 2015). Ο περιορισμός στη συγκεκριμένη έρευνα ήταν η χρήση διαφορετικών κριτηρίων που προσδιορίζει την ανεπάρκεια βιταμίνης D. Επιπλέον, σε άλλη έρευνα έχει αναφερθεί η προστατευτική

επίδραση ενός υψηλού επιπέδου βιταμίνης D στον ορό του αίματος, σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης(Liao, et al., 2015).

Διατροφική κατανάλωση υγρών. Η Διεθνής Υπηρεσία Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), εκτίμησε τις επιπτώσεις του καφέ στην πρόκληση καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Όμοια, η ομάδα εργασίας των Loomis, et al., (2016), εξέτασε 10 κοόρτες και αρκετές έρευνες ελέγχου περιπτώσεων από την Ευρώπη, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία, και δε βρήκαν συνεπή ένδειξη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επίσης σε αποτελέσματα άλλων ερευνών, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης και της κατανάλωσης τσαγιού(Wu, et al., 2012),κόλας, καφεΐνης ή ενεργειακών ποτών (Turati, et al., 2015),ή γαλακτοκομικών προϊόντων (Ros, et al., 2011).Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι τα υψηλότερα επίπεδα ενυδάτωσης μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστηςκαθώς αραιώνει η καρκινογόνος επαφή με το ουροθήλιο και προωθείται η συχνότερη αποβολή των ούρων, αλλά δεν έχει αποδειχθεί σημαντική σύνδεση(DiMaso, et al., 2016; Zhou,etal.,2014; Schottenfeld,&Fraumeni, (Eds.) 2006).Αξίζει να σημειωθεί πως το χλωριωμένο νερό της βρύσης σε όρια άνω του επιτρεπτού αναφέρονται ως πιθανά για καρκινογένεση εξαιτίας της παρουσίας τριαλογονομεθανίων (Schottenfeld, &Fraumeni, (Eds.) 2006; Villanueva, et al., 2004).

Ποικιλία διατροφής (φρούτα-λαχανικά, κρέας). Προς το παρόν δεν αναφέρεται κάποιος σαφής και προσδιορισμένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης εξαιτίας της διατροφής. Γενικά, τα δεδομένα είναι ασαφή αν και τονίζεται ότι η αύξηση της μερίδας ανά ημέρα για λαχανικά και φρούτα (Vieira, et al., 2015),αλλά και ειδικότερα τα σταυρανθή λαχανικά και τα εσπεριδοειδή δείχνουν ευνοϊκά αποτελέσματα (Liang, et al., 2014; Liu, et al., 2013; Liu, et al., 2015).Οι περιορισμοί αυτών των μελετών αφορούν στο γεγονός ότι οι μελέτες είναι μικρές, και απουσιάζει η ανάκληση των απαντήσεων που χαρακτηρίζονται από ετερογένεια των επιπέδων «δόσης τροφής». Όσον αφορά την κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος και ζωϊκών πρωτεϊνών, διαπιστώνεται συσχέτιση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης λόγω της πιθανής παρουσίας ενώσεων νιτροζαμινών, αλλά απαιτείται πρόσθετη διερεύνηση(Catsburg, et al., 2014; Ronco, et al., 2014; Allen, et al., 2013).Μια ισορροπημένη και «μεσογειακή διατροφή» αξιολογήθηκε μέσω της μελέτης EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) για τη διερεύνηση της σχετικής σημασίας των συνιστωσών της Μεσογειακής διατροφής στη συνολική ευνοϊκή επίδραση του διατροφικού αυτού προτύπου επί της θνησιμότητας (Buckland, et al., 2014; Isa, et al., 2013).

2.4.4 Περιβαλλοντικές καρκινογόνες ουσίες

Αρσενικό. Η έκθεση στο αρσενικό στο πόσιμο νερό είναι μια αναγνωρισμένη αιτία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Baris, et al., 2016; Begum, et al., 2015; Mendez, et al., 2017).Σύμφωνα με τη μελέτη των (Saint-Jacques, et al., 2014) παρατηρήθηκε επίδραση σχετικού κινδύνου 2,7 (95%) με

περιορισμούς που περιελάμβαναν εσφαλμένες ταξινομήσεις έκθεσης μεταξύ μελετών, οι οποίες περιόρισαν τη μεγαλύτερη συγκέντρωση δεδομένων. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μελέτη ελέγχου περίπτωσης διαπιστώθηκε ότι τα άτομα που είναι φτωχά στη μεθυλίωση του ανόργανου αρσενικού διατρέχουν υψηλότερους κινδύνους καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Melak, et al., 2014).

Νιτρικά άλατα / σελήνιο / κάδμιο. Οι Wang, et al., (2012), σε μια μετα-ανάλυση πέντε μελετών (μικτή κοόρτη / έλεγχος περιπτώσεων) ανέφεραν πως αν και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, η παρουσία νιτρικών στο νερό που πίνουμε δε συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου. Μια δευτερεύουσα ανάλυση τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής (RCT) με διάμεση παρακολούθηση 7,1 ετών δεν έδειξε καμία προστατευτική επίδραση του σεληνίου στον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Lotan, et al., 2012).

Εκμετάλλευση πυρηνικής ενέργειας και εξόρυξη σχιστολιθικού αερίου. Μια οικολογική έρευνα των Desbiolles, et al., (2018), εκτιμώντας την απόσταση στην οποία δραστηριοποιούνταν οι συμμετέχοντες και όχι το προφίλ του αίματος, διαπίστωσε στατιστικά σημαντική σχετική επικινδυνότητα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε άτομα που ζούσαν εντός 20 km από πυρηνικό εργοστάσιο (RR – άντρες- 1,08 [95%], RR – γυναίκες- 1,19 [95%]). Ομοίως, μια μελέτη παρατήρησης έδειξε αυξημένα ποσοστά καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε περιοχές γεώτρησης σχιστολιθικού αερίου, αλλά η μελέτη είχε περιορισμένο έλεγχο συγχύσεως και μικρούς πληθυσμούς (Finkel, 2016).

Τακτική χρήση προσωπικής βαφής μαλλιών. Αποτελέσματα 15 ερευνών περίπτωσης και δύο μελετών κοόρτης, αναφέρουν σχετικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε άτομα που βάφουν τα μαλλιά τους σε σχέση με όσα δεν τα βάφουν (Turati, et al., 2014).

Συνοψίζοντας, οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου της ουροδόχου κύστης μπορούν να ταξινομηθούν σε τρία υποσύνολα, γενετικές και μοριακές ανωμαλίες, χημικές ή περιβαλλοντικές εκθέσεις και χρόνιος ερεθισμός. Γενετικοί και μοριακοί παράγοντες περιλαμβάνουν ογκογονίδια, όπως το TP63, τους υποδοχείς επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) (Junttila, et al., 2003) και Ras p21 πρωτεΐνες (Shinohara, Koyanagim, 2002). Γονίδια καταστολής όγκων, συμπεριλαμβανομένων των TP53 και RB1 (Primdahl, et al., 2002; Habuchi, et al., 2005), και εκείνων που πρόσφατα φάνηκε να εμπλέκονται όπως το εύθραυστο γονίδιο τριάδας ιστιδίνης, (Mhawech-Faucecia, et al., 2006; Vecchione, et al., 2004) πιθανώς παίζουν ρόλο στη γενετική παθογένεση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον, οι μοριακοί παράγοντες αφορούν σε κυτταρικές πρωτεΐνες που ρυθμίζουν τον κυτταρικό κύκλο, όπως CABLES, Ki67 και κυκλίνη D1 (Feldman, et al., 2003; Sgambato, et al., 2002; Santos, et al., 2003). Οι χημικές και περιβαλλοντικές εκθέσεις περιλαμβάνουν αρωματικές αμίνες, βαφές ανιλίνης, νιτρώδη και νιτρικά άλατα, ακρολεΐνη, άνθρακα και αρσενικό (Messing, 2004; Lamm, et al., 2006), αλλά ο πιο σημαντικός περιβαλλοντικός παράγοντας είναι το κάπνισμα με χρονικό διάστημα 20-30 ετών.

Άλλοι αιτιώδεις παράγοντες περιλαμβάνουν το χρόνια ερεθισμό, τους μόνιμους καθετήρες, τη μόλυνση από σχιστόσωμα αιματοβίου και την ακτινοβόληση της πυέλου (Kaufman, etal., 2009). Οι δίαιτες με χαμηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά και η αστική ζωή συνδέονται - αν και όχι πάντοτε - με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Global Burden of Disease Cancer Collaboration.,2015; Smith, etal.,2016). Επιπλέον, ορισμένα στοιχεία δείχνουν ότι η πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο, αλλά τα επιδημιολογικά δεδομένα συγχέονται με άλλους παράγοντες κινδύνου (Pelucchi, LaVecchia, 2009). Το μεταβολικό σύνδρομο στους άνδρες αναφέρθηκε επίσης ότι επηρεάζει τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αλλά καμία άμεση ή έμμεση συσχέτιση δεν έχει αποδειχθεί οριστικά είτε με κίνδυνο είτε με πρόγνωση (Cantiello, etal., 2015). Η κατανάλωση νερού ή τροφίμων μολυσμένων με αρσενικό μπορεί να εξηγήσει ορισμένα δεδομένα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Για παράδειγμα, η ρύπανση από αρσενικό συσχετίστηκε με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης στην Αργεντινή, τη Χιλή και το Μπαγκλαντές (Burger, etal.,2013; Hashim, Boffetta, 2014). Η ατμοσφαιρική ρύπανση από χημικές ουσίες/προϊόντα καύσης (κυρίως καυσαέρια κινητήρων ντίζελ και βενζίνης, σταθμοί ηλεκτροπαραγωγής και ατμοσφαιρική ρύπανση εσωτερικού χώρου) προτείνεται επίσης ότι μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες (Hashim, Boffetta, 2014). Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφανίζεται σε βιομηχανικές περιοχές που επεξεργάζονται βαφές, καουτσούκ, προϊόντα πετρελαίου, ενώ ο μεγαλύτερος κίνδυνος θνησιμότητας από καρκίνο της ουροδόχου κύστης συμβαίνει σε εργαζόμενους σε ηλεκτρικές και χημικές διεργασίες (Smith, etal.,2016;Cumberbatch, etal., 2016).

Δεδομένης της περιορισμένης ακρίβειας των σημερινών βιοδεικτών για καρκίνο της ουροδόχου κύστης σε πρώιμο στάδιο, τη δυσκολία στον εντοπισμό ενός πληθυσμού στόχου υψηλού κινδύνου και την πιθανή βλάβη που προκαλείται στους ασθενείς από ψευδώς θετικά / αρνητικά συμπτώματα, οι περισσότερες ουρολογικές επιτροπές δε συνιστούν έλεγχο βάσει πληθυσμού για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Larre, etal., 2013; Kamat, etal., 2013).

Κεφάλαιο 3^ο : Τεχνικές καπνίσματος

Το κάπνισμα είναι μια επιβλαβής συνήθεια που ευθύνεται για πολλά σοβαρά προβλήματα υγείας. Η διεθνής βιβλιογραφία έχει δείξει διάφορους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες που σχετίζονται με το κάπνισμα, όπως φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, εισόδημα και κατάσταση απασχόλησης που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εφαρμογή των μέτρων κατά του καπνίσματος. Καθώς η εστίαση σε ορισμένες ομάδες του πληθυσμού όπως οι νέοι και εκείνοι με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση, σύμφωνα με τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να αποδειχθούν πιο αποτελεσματικοί από εκείνους που στοχεύουν τον γενικό πληθυσμό (Pârna, et al., 2013; Kim, et al., 2012; Kim, et al., 2012b; Zavras, et al., 2018).

3.1 Αίτια και συχνότητα του φαινομένου

Η χρήση του καπνού έχει εξελιχθεί σε επιδημία και συνιστά μια από τις μεγαλύτερες απειλές για τη δημόσια υγεία που έχει αντιμετωπίσει ποτέ ο κόσμος, σκοτώνοντας περισσότερους από 8 εκατομμύρια ανθρώπους ετησίως σε όλο τον κόσμο. Περισσότεροι από 7 εκατομμύρια από αυτούς τους θανάτους είναι η συνέπεια της άμεσης χρήσης καπνού, ενώ περίπου 1,2 εκατομμύρια είναι συνέπεια των μη καπνιστών που εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα. Όλες οι μορφές καπνού είναι επιβλαβείς και δεν υπάρχει ασφαλές επίπεδο έκθεσης στον καπνό. Το κάπνισμα είναι η πιο κοινή μορφή χρήσης καπνού παγκοσμίως. Πάνω από το 80% των 1,3 δισεκατομμυρίων χρηστών καπνού παγκοσμίως ζουν σε χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Η χρήση καπνού συμβάλλει στη φτώχεια μεταφέροντας τις δαπάνες των νοικοκυριών από τις βασικές ανάγκες, όπως τρόφιμα και στέγη στον καπνό. Το οικονομικό κόστος της χρήσης καπνού είναι σημαντικό καθώς αυξάνετε το κόστος υγειονομικής περίθαλψης για τη θεραπεία των ασθενειών που προκαλούνται από τη χρήση του (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>).

Η αντιμετώπιση αρνητικών συναισθημάτων έχει αναφερθεί ως συνέπεια να αποτελεί τη βασική συνάρτηση του καπνίσματος (Murphy et al., 2003; Schleicher, et al., 2009). Αρνητικά συναισθήματα, όπως κατάθλιψη, άγχος (Murphy et al., 2003), λύπη (Conner, et al., 2006), θυμός (Morris, et al., 2006), πλήξη (Siqueira, et al., 2001), συχνά σχετίζονται με τον πειραματισμό του καπνίσματος. Πρόσθετα αρνητικά συναισθήματα που σχετίζονται με το κάπνισμα περιλαμβάνουν κακές διαθέσεις (Xia et al., 2013), απογοήτευση (Jiang, 2013), πίεση από τη μελέτη (Gao et al., 2013) και ορισμένα γενικευμένα αρνητικά συναισθήματα (Wang & Chen, 2013). Η προβολή μιας ελκυστικής εικόνας, όπως είναι ένα δροσερό, μοντέρνο, σκληρό, κοινωνικό, σέξι, ανεξάρτητο και ώριμο άτομο, σχετίζεται επίσης με την υιοθέτηση του καπνίσματος (Chen et al., 2013; Guo et al., 2009; Ji et. al., 2013). Αλλα, λιγότερο αναφερόμενα κίνητρα είναι: α) η μίμηση άλλων (Jiang,

2013),αντοχή στην αϋπνία (Ji et al., 2013), επίδειξη πλούτου (Tong, 2006), διασκέδαση (Song, 2012), διεκδίκηση μεγαλύτερης προσοχής από άλλους (Chen, 2009).Οι εμπειρίες πρώιμου καπνίσματος παίζουν σημαντικό ρόλο στα μετέπειτα πρότυπα καπνίσματος των ατόμων (Kendler, etal., 2013). Ήδη από το 1985, οι Friedman, Lichtenstein και Biglan υποστήριξαν ότι η βελτίωση της γνώσης σχετικά με την έναρξη του καπνίσματος μεταξύ των νέων ήταν κρίσιμη για την ανάπτυξη πολλά υποσχόμενων προγραμμάτων παρέμβασης (Sheer, etal.,2017).

Τα υψηλότερα ποσοστά νοσηρότητας, θνησιμότητα όλων των αιτιών και η κακή κατάσταση υγείας υποστηρίζεται ιστορικά ότι σχετίζεται με την οικονομική ύφεση. Η οικονομική κατάρρευση, που ακολουθεί την κατάρρευση του τομέα της απασχόλησης, με τη μείωση των μισθών, των χαμηλότερων αποδοχών και την αύξηση της ανεργίας, μπορεί να οδηγήσει σε μια στροφή προς λιγότερο υγιεινές επιλογές τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα. Διαπιστώθηκε ότι υπάρχει αξιοσημείωτη μείωση στα επίπεδα ευτυχίας σε χώρες που πλήττονται σκληρά από την ύφεση, επομένως η κρίση του δημόσιου χρέους μπορεί να επηρεάσει τη συμπεριφορά του καπνίσματος. Οι καπνιστές μπορεί να αναφέρουν μια αύξηση στο αντιληπτό άγχος για να δικαιολογήσουν την υποτροπή τους ή την αποτυχία τους να σταματήσουν το κάπνισμα και δεν είναι σε θέση να εγκαταλείψουν τη συνεχιζόμενη συμπεριφορά τους λόγω της αντισταθμιστικής αύξησης του στρες, πέφτοντας έτσι σε έναν φαύλο κύκλο (Kotsiou, etal., 2018).

Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η οικονομική ύφεση συνδέεται με τη μείωση του επιπολασμού του καπνίσματος τσιγάρων και ότι μια κρίση μπορεί να προάγει την υγεία (Filippidis, 2016). Οι επιπτώσεις στη συμπεριφορά του καπνίσματος φαίνεται να επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από τις αυξήσεις των τιμών (Filippidis, 2016). Το μειωμένο διαθέσιμο εισόδημα υπήρξε ο κύριος μοχλός αυτής της μείωσης που ενδεχομένως να οδηγεί σε σημαντικό μακροπρόθεσμο κέρδος για την υγεία, καθώς έχει μετατρέψει τα τσιγάρα σε είδη πολυτελείας (Asgeirsdottir, 2014). Τέλος, ένας πρώην καπνιστής που βιώνει μείωση εισοδήματος μπορεί να είναι λιγότερο διατεθειμένος να αρχίσει ξανά το κάπνισμα λόγω της μειωμένης προσιτότητας των τσιγάρων (Parrott, 1999).

Έχει αναφερθεί ότι ακόμη και μια σύντομη περίοδος συμβουλευτικής διάρκειας 3 λεπτών που καλεί έναν καπνιστή να σταματήσει μπορεί να είναι αποτελεσματική και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έναν πάροχο υγειονομικής περίθαλψης (Walters, 2010; Mitonas, etal., 2016). Επιπλέον, όσον αφορά τη διακοπή του καπνίσματος, παρατηρείται μια αξιοσημείωτη διαφορά όταν εξετάζεται το επίπεδο εκπαίδευσης των καπνιστών, εκείνοι με το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης (πρωτοβάθμιο ή λιγότερο) έχουν το υψηλότερο ποσοστό εγκατάλειψης (61,0%) (E.C., 2017).

Στην Ελλάδα διακρίνονται αντικρουόμενα δεδομένα για τον αν η κατανάλωση του καπνού έχει μειωθεί κατά τη διάρκεια της κρίσης. Υπάρχουν στοιχεία που τεκμηριώνουν ότι, η κατανάλωση καπνού έχει μειωθεί απότομα (Filippidis, etal., 2016;Papastergiou, Gourgoulisanis, 2017; European Commission, 2017).Συγκεκριμένα, οι μελέτες δείχνουν ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος μειώθηκε

από 42% σε 38%, με 540.000 λιγότερους ενήλικες καπνιστές το 2015 σε σύγκριση με το 2008 (Filippidis, et al., 2016; European Commission, 2017) και η ετήσια κατά κεφαλή κατανάλωση τσιγάρων μειώθηκε κατά 37,5% μεταξύ του 2009 και του 2014 (Filippidis, et al., 2016; European Commission, 2017). Ως εκ τούτου, η συνολική έκθεση του πληθυσμού στο κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κρίσης είναι πιθανό να είναι πολύ χαμηλότερη από ό, τι προηγουμένως, παρά την κακή επιβολή μέτρων ελέγχου του καπνού από διαδοχικές ελληνικές κυβερνήσεις (Filippidis, et al., 2016). Επιπλέον, η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των 10 χωρών της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας της Ευρωπαϊκής Περιφέρειας που έχουν εισαγάγει ολοκληρωμένες πολιτικές για δημόσιους χώρους χωρίς καπνό. Ταυτόχρονα, τα ευρήματα δείχνουν ότι η έκθεση στο κάπνισμα σε δημόσιους χώρους παρέμεινε πολύ υψηλή κατά τη διάρκεια της κρίσης. Η εφαρμογή της υπάρχουσας νομοθεσίας για την απαγόρευση του καπνού ήταν ασυνεπής και η πλειονότητα του πληθυσμού εκτίθεται τακτικά σε παθητικό κάπνισμα. Αξίζει να σημειωθεί ότι περισσότερα από εννέα στα 10 άτομα εκτίθενται παθητικά σε καπνό όταν επισκέπτονται μπαρ / νυχτερινά κέντρα, εστιατόρια (Rachiotis, et al., 2017) και περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς που εργάζονται σε εσωτερικούς χώρους εκτίθενται επίσης στον καπνό των τσιγάρων (Eisner, 2009). Συνολικά, το 90% του ελληνικού πληθυσμού εκτίθεται σε καπνό τσιγάρου (ενεργητικό και παθητικό κάπνισμα) (Rachiotis, et al., 2017; Kotsiou, et al., 2018).

Η Ελλάδα μεταξύ των υπολοίπων Ευρωπαϊκών χωρών εμφανίζεται πρώτη, με ποσοστό καπνιστών για ηλικίες άνω των 15 ετών, 37% (Ευρωβαρόμετρο, 2017). Η οικονομική κρίση που επικρατεί από το 2008, έχει ακυρώσει σχεδόν όλες τις προσπάθειες που έγιναν σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρώπης και αφορούν στον έλεγχο και φορολόγηση του καπνού καθώς και στις απαγορεύσεις του καπνίσματος (Filippidis, 2016). Δεν έχουν οργανωθεί εκστρατείες κατά του καπνίσματος σε όλη τη χώρα τα τελευταία χρόνια, η απαγόρευση του καπνίσματος στο δημόσιο χώρο δεν εφαρμόζεται έντονα και, ως αποτέλεσμα, η Ελλάδα κατατάσσεται 31η μεταξύ 35 ευρωπαϊκών χωρών στην κλίμακα ελέγχου καπνού (Joossens, Raw, 2016).

Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα διατίθενται στην Ελλάδα και έγιναν δημοφιλή από το 2010-2011. Η ελληνική νομοθεσία προσάρμοσε τις ευρωπαϊκές οδηγίες, το 2016 και επιπλέον, απαγόρευσε τη χρήση των ηλεκτρονικών τσιγάρων σε κλειστούς δημόσιους χώρους. Στις μέρες μας το 5% του ενήλικου ελληνικού πληθυσμού τρέχοντες και πρώην καπνιστές χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά τσιγάρα (Farsalinos, et al., 2018).

Σε κάθε περίπτωση, η Ελλάδα είναι μια σημαντική χώρα παραγωγής καπνού στην Ευρωπαϊκή Ένωση και η συλλογή αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τη χρήση καπνού μεταξύ των πολιτών και ιδιαίτερα των εφήβων είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης και διακοπής του καπνίσματος (The Tobacco Atlas. Greece. Available at: <https://tobaccoatlas.org/country/greece/>; Rachiotis, et al., 2020).

3.2 Άλλες μορφές καπνίσματος

Οι κυριότεροι λόγοι εναλλακτικών τρόπων καπνίσματος ενέχουν διάφορες ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο της δηλητηρίασης, ισχαιμίας καθώς και καρδιακής αρρυθμίας αν και σε μεγάλο βαθμό θεωρούνται αβίασιμες (Hajek, & Stead, 2001). Επιπλέον, η δημοτικότητα και η χρήση νέων προϊόντων όπως τα ηλεκτρονικά τσιγάρα ή τα συστήματα θέρμανσης καπνού έχουν αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο, εάν τα προϊόντα αυτού του είδους είναι αποτελεσματικές μέθοδοι μετάβασης από τη συμβατική χρήση καπνού σε λιγότερο επιβλαβείς εναλλακτικές λύσεις είναι ένα ζήτημα που παραμένει τόσο αναπάντητο όσο το ερώτημα εάν αυτά τα προϊόντα προσελκύουν τη νεότερη γενιά περισσότερο από οτιδήποτε άλλο, παρέχοντας έτσι δυνητικά μια πύλη για τη χρήση καπνού ειδικότερα στους εφήβους (Brown, 2017; Kotz, et al., 2018).

Ενώ η διακοπή του καπνίσματος είναι σαφώς το πιο αποτελεσματικό μέτρο για τη μείωση των βλαβών από ασθένειες που σχετίζονται με το κάπνισμα (Godtfredsen et al., 2008), η μετάβαση σε λιγότερο επιβλαβή προϊόντα μπορεί να είναι μια εναλλακτική λύση για τους καπνιστές που διαφορετικά θα συνέχιζαν να καπνίζουν. Η έξαρση του καπνίσματος, η αυξανόμενη συσχέτισή του με πολλές περιπτώσεις καρκίνου και χρόνιων ασθενειών, σε συνδυασμό με τις διεθνείς οδηγίες, είχε σαν αποτέλεσμα την έρευνα για λιγότερο επιβλαβείς εναλλακτικές μορφές του καπνίσματος, που οδήγησαν στα ηλεκτρονικά τσιγάρα (e-cigs). Σε σύγκριση με το συμβατικό τσιγάρο, τα προϊόντα αερολύματος e-ατμών παρέχουν νικοτίνη με μειωμένα επίπεδα επιβλαβών και δυνητικά επιβλαβών συστατικών (πίσσα και μονοξειδίο του άνθρακα) στο αεροδιάλυμα e-ατμών (Goniewicz, et al., 2013).

Τα περισσότερα ηλεκτρονικά τσιγάρα αποτελούνται από τέσσερα διαφορετικά στοιχεία, όπως:

1. Ένα φυσίγγιο ή δεξαμενή ή λοβό, το οποίο περιέχει ένα υγρό διάλυμα (*e-liquid-juice*) που περιέχει διάφορες ποσότητες νικοτίνης, αρωμάτων και άλλων χημικών ουσιών όπως προπυλενογλυκόλη και φυτική γλυκερίνη και ευνοεί τη δημιουργία αερολύματος.
2. Ένα θερμαντικό στοιχείο (ψεκαστήρας).
3. Πηγή ισχύος (η μπαταρία).
4. Ένα επιστόμιο που χρησιμοποιεί το άτομο για να εισπνεύσει.

Σε πολλά ηλεκτρονικά τσιγάρα, η διαστολή ενεργοποιεί τη συσκευή θέρμανσης με μπαταρία, η οποία εξατμίζει το υγρό στο φυσίγγιο και το εκάστοτε άτομο εισπνέει στη συνέχεια το προκύπτον αεροδιάλυμα ή τους ατμούς (άτμισμα).

Οι συσκευές ατμού είναι δημοφιλείς στους εφήβους και είναι πλέον η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή νικοτίνης μεταξύ των νέων. Ορισμένες έρευνες δείχνουν ότι πολλοί έφηβοι δε συνειδητοποιούν καν ότι οι κασέτες ατμού περιέχουν νικοτίνη και υποθέτουν ότι οι λοβοί περιέχουν μόνο αρωματικές ουσίες. Η εύκολη διαθεσιμότητα αυτών των συσκευών, οι δελεαστικές

διαφημίσεις, οι διάφορες γεύσεις των ηλεκτρονικών υγρών και η πεποίθηση ότι είναι ασφαλέστερες από τα τσιγάρα βοήθησαν να γίνουν ελκυστικές σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Εκτός από τη χρήση του αντί για το συμβατικό τσιγάρο, το ηλεκτρονικό(e-cig), μπορεί να λειτουργήσει ενισχυτικά στην προσπάθεια για τη διακοπή του καπνίσματος (Vlachopoulos, etal., 2016; Carnevale, etal., 2016). Τόσο το συμβατικό όσο και το ηλεκτρονικό τσιγάρο, επηρεάζουν δυσμενώς την αρτηριακή ελαστικότητα και το οξειδωτικό φορτίο. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι το ηλεκτρονικό τσιγάρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα πρόγραμμα ιατρικής επίβλεψης διακοπής του καπνίσματος (Ikonomidis, etal., 2018).

Η χρήση ηλεκτρονικών τσιγάρων («e-») αυξάνεται στις περισσότερες χώρες με υψηλό εισόδημα. Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα είναι συσκευές με μπαταρία που λειτουργούν με θέρμανση ενός υγρού για τη δημιουργία του εισπνεόμενου αερολύματος (ατμός). Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα βρίσκονται στις αγορές των Η.Π.Α. και του ΗΒ από το 2007. Το μεγάλο όφελος για την υγεία σε σχέση με το κλασικό τσιγάρο είναι ότι δεν περιλαμβάνει πίσσα και επιβλαβή υποπροϊόντα καύσης (Cumberbatch&Noon, 2019). Ωστόσο, μια μικρή μόνο μερίδα ανθρώπων χρησιμοποιούν τη συγκεκριμένη μέθοδο, για την πλήρη μετάβαση τους από το κάπνισμα σε άτμισμα (Douptcheva,etal., 2013).

Οι παράμετροι της παροχής νικοτίνης που είναι πιθανό να είναι σημαντικές για τους καπνιστές περιλαμβάνουν τη συνολική δόση νικοτίνης και την ταχύτητα απορρόφησης της(Schroeder and Hoffman, 2014). Αρκετές μελέτες συνέκριναν τις αποδόσεις νικοτίνης από συμβατικά και ηλεκτρονικά τσιγάρα(Goniewicz, et al., 2014; Goniewicz, et al., 2013), αναδεικνύοντας πως αν και αρχικά τα ηλεκτρονικά τσιγάρα παρείχαν πολύ λιγότερη νικοτίνη από τα συμβατικά, οι πρόσφατες συσκευές που χρησιμοποιούνται σε ρύθμιση υψηλής ισχύος έχουν αυξήσει την παροχή νικοτίνης. Οι αποδόσεις του μηχανήματος, ωστόσο, ενδέχεται να μην αντιστοιχούν στην πραγματική παροχή νικοτίνης στη ροή του αίματος των χρηστών και η μέθοδος δεν παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ταχύτητα με την οποία απορροφάται η νικοτίνη από τον οργανισμό. Ορισμένες μελέτες μέτρησαν τα επίπεδα ενός μεταβολίτη της νικοτίνης στους ατμούς αλλά αυτό είναι πιο δύσκολο να ερμηνευτεί, διότι δεν είναι γνωστό το ποσοστό της νικοτίνης που έχει καταπιεί το άτομο, και τα επίπεδα της νικοτίνης δεν παρέχουν επίσης δεδομένα σχετικά με την ταχύτητα παράδοσης της (Hajek, etal., 2017).

Η τεχνολογία των ηλεκτρονικών τσιγάρων εξελίσσεται και η αγορά είναι πιθανό να κατευθυνθεί στην ανάπτυξη προϊόντων με χαρακτηριστικά που προσελκύουν τους καπνιστές για να αυξήσουν το ρυθμό υιοθέτησης. Απαιτούνται ωστόσο δεδομένα που παρακολουθούν τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά διαφορετικών εμπορικών σημάτων ηλεκτρονικών τσιγάρων. Για να μπορέσουν παρέχουν πληροφορίες που θα καθοδηγήσουν τους καπνιστές που έρχονται αντιμέτωποι με το ευρύ φάσμα διαφορετικών προϊόντων, να ενημερώσουν την επιλογή των εμπορικών σημάτων

για μελέτες σχετικά με τις δυνατότητες των ηλεκτρονικών τσιγάρων στην παύση του καπνίσματος και να καθοδηγήσουν περαιτέρω ανάπτυξη προϊόντων (Hajek, et al., 2017).

3.3 Επίδραση στην υγεία

Το κάπνισμα του τσιγάρου πρωταγωνιστεί ανάμεσα στις αιτίες που βλάπτουν ανεπανόρθωτα την κατάσταση υγείας του ανθρώπου (Samet, 2013). Επιδρά αρνητικά σε όλο το αναπνευστικό σύστημα προκαλώντας εκτός από ασθένειες στο στόμα και τον φάρυγγα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στο καρδιαγγειακό προκαλεί συστηματικές δυσλειτουργίες, κυτταρική δυσλειτουργία και καρκίνο (Brandsma, et al., 2019; Huxley and Woodward, 2011; Rivera, 2015). Μπορεί επίσης, να προκαλέσει υπογονιμότητα επηρεάζοντας τα επίπεδα ορμονών (Zinaman, et al., 2000).

Η ταχεία αύξηση της ευαισθητοποίησης και της χρήσης ηλεκτρονικών τσιγάρων τα τελευταία χρόνια έχει δημιουργήσει σημαντικές αντιπαραθέσεις που αφορούν τη δημόσια υγεία. Θέμα διαξιφισμού αποτελεί ο βαθμός στον οποίο το ηλεκτρονικό τσιγάρο λειτουργεί ενισχυτικά ή αποτρεπτικά στη διακοπή του καπνίσματος, στη διάρκεια του χρόνου. Εκτός από τις άγνωστες επιπτώσεις στην υγεία, τα πρώιμα στοιχεία δείχνουν ότι ο ατμός μπορεί να χρησιμεύσει ως εισαγωγικό προϊόν για τους προεφήβους και τους εφήβους που στη συνέχεια χρησιμοποιούν άλλα προϊόντα νικοτίνης, συμπεριλαμβανομένων των τσιγάρων, τα οποία είναι γνωστό ότι προκαλούν ασθένειες και πρόωρο θάνατο. Μια μελέτη έδειξε ότι οι μαθητές που είχαν χρησιμοποιήσει ηλεκτρονικά τσιγάρα τη στιγμή που ξεκίνησαν την 9η τάξη είχαν περισσότερες πιθανότητες από τους άλλους να αρχίσουν να καπνίζουν τσιγάρα και άλλα προϊόντα καπνού (Leventhal, et al., 2015; Bold, et al., 2017). Είναι επομένως πιθανό, το άτμισμα νικοτίνης, να ενθαρρύνει το κάπνισμα συμβατικών τσιγάρων κατά την ενηλικίωση. Επιπρόσθετα, τα εφηβικά χρόνια είναι κρίσιμα για την ανάπτυξη του εγκεφάλου, η οποία συνεχίζεται μέχρι την ενηλικίωση. Οι νέοι που χρησιμοποιούν προϊόντα νικοτίνης σε οποιαδήποτε μορφή, συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτρονικών τσιγάρων, διατρέχουν κίνδυνο για μακροχρόνιες επιπτώσεις της υγείας τους. Επειδή η νικοτίνη επηρεάζει την ανάπτυξη του συστήματος ανταμοιβής του εγκεφάλου, ο συνεχιζόμενος ατμός νικοτίνης όχι μόνο μπορεί να οδηγήσει σε εθισμό στη νικοτίνη, αλλά μπορεί επίσης να κάνει άλλα φάρμακα όπως η κοκαΐνη και η μεθαμφεταμίνη πιο ευχάριστα στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο ενός εφήβου (U.S. Department of Health, and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016).

Η νικοτίνη επηρεάζει επίσης την ανάπτυξη κυκλωμάτων εγκεφάλου που ελέγχουν την προσοχή και τη μάθηση. Άλλοι κίνδυνοι περιλαμβάνουν διαταραχές της διάθεσης και μόνιμα προβλήματα με τον έλεγχο της αποτυχίας και την καταπολέμηση μιας ώθησης που μπορεί να βλάψει τον εαυτό τους ή άλλους (U.S. Department of Health, and Human Services, Centers for Disease Control and

Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2016).

Επιπλέον, μια μελέτη για τους ενήλικες καπνιστές στην Ευρώπη διαπίστωσε ότι εκείνοι που άτμιζαν τη νικοτίνη ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν σταματήσει το κάπνισμα συμβατικών τσιγάρων (Kulik, et al., 2018). Άλλοι, που χρησιμοποιούσαν ηλεκτρονικά τσιγάρα κάπνιζαν επίσης περισσότερα συμβατικά τσιγάρα. Σε μια άλλη μελέτη περισσότερων από 800 ατόμων που δήλωσαν ότι χρησιμοποίησαν το άτμισμα για να σταματήσουν το παραδοσιακό κάπνισμα, αναφέρθηκε πως μόνο το 9% σταμάτησε τελικά το κάπνισμα, όταν ρωτήθηκαν ένα χρόνο αργότερα (Weaver, et al., 2018). Ωστόσο, απαιτείται ακόμη περισσότερη έρευνα για να γίνει κατανοητό εάν ο πειραματισμός με τα ηλεκτρονικά τσιγάρα οδηγεί σε τακτική χρήση των συμβατικών τσιγάρων ή όχι .

Σύμφωνα με τους κανονισμούς της Υπηρεσίας Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) που έχουν σχεδιαστεί για την προστασία της υγείας των νεαρών Αμερικανών, οι ανήλικοι δεν μπορούν πλέον να αγοράζουν ηλεκτρονικά τσιγάρα σε καταστήματα ή σε απευθείας σύνδεση. Το FDA ρυθμίζει τώρα την κατασκευή, εισαγωγή, συσκευασία, επισήμανση, διαφήμιση, προώθηση, πώληση και διανομή ηλεκτρονικών τσιγάρων. Αυτό περιλαμβάνει εξαρτήματα και μέρη ηλεκτρονικών τσιγάρων, αλλά δεν περιλαμβάνει τα αξεσουάρ (www.fda.gov). Τον Δεκέμβριο του 2019, η ομοσπονδιακή κυβέρνηση αύξησε τη νόμιμη ελάχιστη ηλικία για πώληση προϊόντων καπνού από 18 σε 21 χρόνια και τον Ιανουάριο του 2020, η FDA εξέδωσε πολιτική σχετικά με την πώληση κασετών ατμού με γεύση.

Η νικοτίνη στα ηλεκτρονικά υγρά απορροφάται εύκολα από τους πνεύμονες και εισέρχεται στην κυκλοφορία του αίματος όταν ένα άτομο σβήνει ένα ηλεκτρονικό τσιγάρο. Με την είσοδο στο αίμα, η νικοτίνη διεγείρει τα επινεφρίδια για να απελευθερώσει την ορμόνη επινεφρίνη (αδρεναλίνη). Η επινεφρίνη διεγείρει το κεντρικό νευρικό σύστημα και αυξάνει την αρτηριακή πίεση, την αναπνοή και τον καρδιακό ρυθμό. Όπως με τις περισσότερες εθιστικές ουσίες, η νικοτίνη ενεργοποιεί τα κυκλώματα ανταμοιβής του εγκεφάλου και επίσης αυξάνει τα επίπεδα ενός χημικού αγγελιοφόρου στον εγκέφαλο που ονομάζεται ντοπαμίνη, το οποίο ενισχύει τις ανταμειβουσες συμπεριφορές. Η ευχαρίστηση που προκαλείται από την αλληλεπίδραση της νικοτίνης με το κύκλωμα ανταμοιβής παρακινεί ορισμένους ανθρώπους να χρησιμοποιούν νικοτίνη ξανά και ξανά, παρά τους κινδύνους για την υγεία και την ευημερία τους. Έρευνες μέχρι στιγμής δείχνουν ότι οι συσκευές ατμού ενδέχεται να είναι λιγότερο επιβλαβείς από τα συμβατικά τσιγάρα όταν τα άτομα που καπνίζουν τακτικά στρέφονται σε αυτά ως πλήρη αντικατάσταση. Αλλά η νικοτίνη σε οποιαδήποτε μορφή είναι ένα εξαιρετικά εθιστικό φάρμακο, που θέτει σε κίνδυνο την εξάρτηση από άλλα ναρκωτικά (Levine, et al., 2011).

Επίσης, η χρήση του ηλεκτρονικού τσιγάρου εκθέτει τους πνεύμονες σε μια ποικιλία χημικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προστίθενται στα ηλεκτρονικά υγρά και άλλων χημικών

ουσιών που παράγονται κατά τη διαδικασία θέρμανσης / εξάτμισης (Sleiman, et al., 2016). Μια μελέτη ορισμένων προϊόντων ηλεκτρονικού τσιγάρου διαπίστωσε ότι ο ατμός περιέχει γνωστά καρκινογόνα και τοξικές χημικές ουσίες, καθώς και δυνητικά τοξικά μεταλλικά νανοσωματίδια από την ίδια τη συσκευή. Η μελέτη έδειξε ότι τα ηλεκτρονικά υγρά ορισμένων εμπορικών σημάτων τύπου cig-a περιέχουν υψηλά επίπεδα νικελίου και χρωμίου, τα οποία μπορεί να προέρχονται από τα θερμαντικά πηνία της συσκευής εξάτμισης. Το Cig-a-likes μπορεί επίσης να περιέχει χαμηλά επίπεδα καδμίου, ένα τοξικό μέταλλο που βρίσκεται επίσης στον καπνό τσιγάρων που μπορεί να προκαλέσει αναπνευστικά προβλήματα και ασθένειες (Hess, et al., 2017). Απαιτείται περισσότερη έρευνα σχετικά με τις συνέπειες στην υγεία από την επανειλημμένη έκθεση σε αυτές τις χημικές ουσίες.

Μερικοί άνθρωποι πιστεύουν ότι τα ηλεκτρονικά τσιγάρα μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της επιθυμίας νικοτίνης σε όσους προσπαθούν να σταματήσουν το κάπνισμα. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια των ηλεκτρονικών τσιγάρων, τη σύγκριση των επιπτώσεων στην υγεία με τα παραδοσιακά τσιγάρα και εάν είναι χρήσιμα για άτομα που προσπαθούν να σταματήσουν το κάπνισμα.

Ωστόσο, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν είναι εγκεκριμένα από το FDA ως μέθοδος διακοπής του καπνίσματος και δεν υπάρχουν πειστικά επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του ατμού για μακροχρόνια διακοπή του καπνίσματος. Πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν επτά εγκεκριμένα από την FDA βοηθήματα διακοπής λειτουργίας που έχουν αποδειχθεί ασφαλή και μπορούν να είναι αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις οδηγίες.

Μόνο τα τελευταία χρόνια έχουν διερευνηθεί λεπτομερώς οι μοριακές επιπτώσεις των αερολυμάτων e-ατμών στην ανθρώπινη υγεία (Gottsetal. 2019; Polosaetal., 2019). Βλέποντας αυτές τις διαφορετικές πτυχές μαζί, καθίσταται πολύ σαφές ότι απαιτείται μια διεπιστημονική προσέγγιση για την επίλυση των πολύπλοκων ερωτημάτων που σχετίζονται με την αξιολόγηση και τη διαχείριση των κινδύνων των ηλεκτρονικών τσιγάρων / προϊόντων ατμού (Bolt, 2020). Μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι οι συσκευές που χορηγούν νικοτίνη (e-cigs), θα μπορούσαν ενδεχομένως να είναι λιγότερο επιβλαβείς εναλλακτικές λύσεις για το κάπνισμα και έτσι βοηθούν στην προστασία της υγείας (Reumann, etal., 2020).

3.3.1 Καρκίνος της ουροδόχου κύστης

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, όπως αναφέρθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια, είναι ο ένατος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως. Η πλειοψηφία των νεοπλασιών και των επακόλουθων θανάτων παρατηρούνται σε κράτη που δεν είναι ανεπτυγμένα οικονομικά και σε άντρες (Antoni, etal., 2017).

Κατά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, πολλές επιδημιολογικές μελέτες (Zeegers, etal., 2000; Brennan, etal., 2000; 2001; Castela, etal., 2001) και κριτικές (World Cancer Research Fund &

American Institute for Cancer Research, 1997;Matanoski, Dolin, 1991;Silverman, etal.,1992;Shirai, etal.,1995; Silverman, etal., 1996;Ross, etal., 1996;Cohen, 1997) έχουν δείξει ότι το κάπνισμα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι τρέχοντες καπνιστές έχουν περίπου τριπλάσιο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης από τους μη καπνιστές (Zeegers, etal., 2000).Ωστόσο, ο σχετικός κίνδυνος ποικίλλει ανάλογα με το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος (συχνά ετερογενώς αναφέρεται σε μελέτες) και τον τύπο του καπνού που καταναλώνεται (ξανθός και μαύρος καπνός, που διαχέονται από τις καπνοδόχους και τον αέρα αντίστοιχα). Ο μαύρος καπνός είναι πιο καρκινογόνος λόγω μεγαλύτερης συγκέντρωσης νιτροζαμινών, διφαινυλίων και αρυλαμινών. Τα χρόνια καπνίσματος καθώς και ο συνολικός αριθμός τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα, αλλά και η ηλικία έναρξης του καπνίσματος, συσχετίζονται θετικά και ισχυρά με την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η ηλικία έναρξης και διακοπής του καπνίσματος συνδέονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Zeegers, etal., 2000). Τα πρότυπα καπνίσματος μπορούν να εξηγήσουν εν μέρει τις γεωγραφικές ποικιλότητες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η τρέχουσα συχνότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι υψηλότερη, αν και όχι ομοιόμορφη, σε περιοχές που είχαν υψηλά ποσοστά καπνίσματος τη δεκαετία του 1980. Έκτοτε, ο επιπολασμός του καπνίσματος έχει μειωθεί σημαντικά στις χώρες με υψηλό εισόδημα και η συχνότητα και η θνησιμότητα τείνουν να αντικατοπτρίζουν αυτήν την τάση(Antoni, etal., 2016; Sanli, etal., 2017).

Το μονοπάτι που ακολουθούν οι χημικές ουσίες του τσιγάρου ή του καπνού του τσιγάρου και πιθανότατα προκαλούν την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης δεν έχει προσδιοριστεί με ακρίβεια. Η 2-ναφθυλαμίνη και το 4-αμινοδιφαινύλιο είναι οι κύριοι υποψήφιοι ως οι ειδικοί αιτιολογικοί παράγοντες (Ross, etal., 1996;Johansson, Cohen, 1997).Εκτός από ότι πολλές ενώσεις στα τσιγάρα μπορούν να προκαλέσουν καρκινογόνα επεισόδια στην ουροδόχο κύστη, το κάπνισμα έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, όπως αποδεικνύεται από την υπερπλασία του επιθηλίου της ουροδόχου κύστης (Johansson, Cohen, 1997; Zeegers, etal., 2004).

Οι Bjurlinetal. (2020), χρησιμοποιώντας στοιχεία αναφοράς από συστηματικές αναθεωρήσεις και οδηγίες μετα-αναλύσεων (PRISMA) διερεύνησαν βιοδείκτες ούρων σε χρήστες ηλεκτρονικών τσιγάρων, για την αξιολόγηση των καρκινογόνων κινδύνων στους ανθρώπους κατέληξαν στο συμπέρασμα πως, οι χρήστες ηλεκτρονικών τσιγάρων παρουσίασαν υψηλότερες συγκεντρώσεις βιοδεικτών ούρων πολλών καρκινογόνων ενώσεων που συνδέονται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Με μερικές εξαιρέσεις, τα ούρα είναι συνήθως η κύρια οδός απομάκρυνσης μετάλλων και η αυξημένη έκθεση προκαλεί υψηλότερη συγκέντρωση μετάλλων στα ούρα(Beckett, etal., 2007). Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα αναγνωρίστηκαν ως πιθανή πηγή έκθεσης μετάλλων, καθώς οι σχετικά υψηλές συγκεντρώσεις τους αναφέρθηκαν τόσο σε υγρά νικοτίνης όσο και σε αεροδιαλύματα, αλλά όχι σε

υγρά από συσκευές διανομής για ορισμένους τύπους συσκευών. Ο αριθμός των μετάλλων φάνηκε να είναι μεγάλος και μάλιστα υπερβαίνει τα συμβατικά τσιγάρα (Williams, et al., 2017). Αυτό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μιας άμεσης επαφής του υγρού με πολλά μέρη των εξαρτημάτων της συσκευής (αρμοί, σύρματα, σύνθετα κράματα και πλαστικά).

Τα στοιχεία που αναφέρονται στα ηλεκτρονικά τσιγάρα και η συγκέντρωσή τους στα ούρα χρησιμοποιείται ως βιοδείκτης, είναι τα Ba, V, In, Ag, Mn, Co, Ni, Cr, Sb, Cd και Pb. Πλέον, τα ηλεκτρονικά τσιγάρα κατασκευάζονται και λειτουργούν με βάση πιο αυστηρούς κανόνες. Επιπλέον, δεν υπάρχουν μελέτες που με ισχυρά αποδεικτικά στοιχεία να δείχνουν επιβλαβείς επιπτώσεις στην υγεία από τα ηλεκτρονικά τσιγάρα που, θεωρούνται ως μια πιο υγιεινή εναλλακτική λύση από τα παραδοσιακά τσιγάρα και θεωρούνται ως βασικό εργαλείο για την παύση του καπνίσματος (Cumberbatch, & Noon, 2019; RoyalCollegeofPhysicians, 2016). Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις των στοιχείων, που προσδιορίστηκαν στα ούρα των χρηστών ηλεκτρονικών τσιγάρων, δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις σε μη καπνιστές. Αυτό το εύρημα δείχνει ότι η χρήση μιας ευρείας ποικιλίας προϊόντων ηλεκτρονικών ατμών δεν οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη μετάλλων από τους ατμούς που χρησιμοποιούν τέτοια προϊόντα (Prokopowicz, et al., 2020; 2018; Williams, et al., 2017; Dunbar, et al., 2018; Olmedo, et al., 2018; Zhao, et al., 2019; Badea et al., 2018; Farsalinos, Rodu, 2018).

Κεφάλαιο 4^ο : Η διατροφή στην πρόληψη και εξέλιξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Επιδημιολογικές μελέτες καρκίνου του πνεύμονα (Mettlin, etal., 1979) δείχνουν ότι η κατηγορία ενώσεων των ρετινοειδών, της βιταμίνης Α και των χημικών αναλόγων της, σε συστήματα *in vitro* (Merriman, &Bertram, 1979) μπορεί να αναστέλλει την έναρξη καρκίνου στον άνθρωπο (Cohen, etal., 1976). Λόγω της αιτιολογίας του καρκίνου στον επιθηλιακό ιστό υπάρχουν πιθανών προστατευτικές επιδράσεις. Όμως θα πρέπει να εξετάσουμε την υπόθεση ότι οι ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχουν χαμηλότερα επίπεδα πρόσληψης διατροφικής βιταμίνης Α.

Είναι βιολογικά εύλογο πως η διατροφή επηρεάζει καθοριστικά τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, δεδομένου ότι τα ευεργετικά καθώς και επιβλαβή συστατικά μιας διαίτας απεκκρίνονται μέσω του ουροποιητικού συστήματος και σε άμεση επαφή με το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ διατροφικών παραγόντων(λιπαρά οξέα, επεξεργασμένο κρέας, υδατάνθρακες, φρούτα, λαχανικά, μικροθρεπτικά/μακροθρεπτικά στοιχεία) και κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης έχουν αναφέρει σε μεγάλο βαθμό ασυνεπή αποτελέσματα (Piyathilake, 2016).

4.1 Πρόσληψη μακροστοιχείων μέσω της διατροφής και κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Αρκετές μελέτες ελέγχου περιπτώσεων έχουν τεκμηριώσει ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε κρέας ή λίπος, χωρίς να διαχωρίζεται το είδος ή η πηγή πρόσληψης, σχετίζονται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης(Steinmaus, etal.,2000).Σε έρευνα των(Allen, etal., 2013),αναφέρθηκε ότι μια αύξηση κατά 3% στην κατανάλωση ενέργειας από ζωική πρωτεΐνη συσχετίστηκε με 15% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης BC ενώ μια αύξηση 2% ενέργειας από την πρόσληψη φυτικών πρωτεϊνών συσχετίστηκε με 23% χαμηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Αυτή η μελέτη τεκμηριώσε επίσης ότι η διατροφική πρόσληψη λίπους ή υδατανθράκων δεν συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν τεκμηριώσει στατιστικά σημαντικές μειωμένες πιθανότητες για το συγκεκριμένο καρκίνο. Οι Brinkman etal (2011) ανέφεραν μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη και γραμμική σχέση μεταξύ πρόσληψης ελαιολάδου και εμφάνισης BC. Παρόλο που ορισμένες μελέτες ελέγχου περιπτώσεων ανέφεραν ότι η υψηλότερη πρόσληψη κόκκινου κρέατος συσχετίζεται με κίνδυνο BC, μια μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2014 με βάση 1.558.848 συμμετέχοντες τεκμηριώσε ότι η πρόσληψη κόκκινου κρέατος δε συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αυτού του καρκίνου, αλλά αντίθετα, η υψηλή κατανάλωση μεταποιημένου κρέατος είναι αυτή που σχετίζεται (Li, etal., 2014;

Wu, et al., 2013). Η διατροφική πρόσληψη υδατανθράκων δε φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Brinkman et al., 2011), αν και τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα. Ωστόσο, παρατηρείται στα αποτελέσματα δυο μελετών το 2013, μια θετική σχέση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και κινδύνου ανάπτυξης αυτής της νεοπλασίας, υποδηλώνοντας έμμεσα ότι ο έλεγχος της πρόσληψης υδατανθράκων μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο BC (Fang, et al., 2013; Zhu, et al., 2013).

4.2 Διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και ο κίνδυνος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Ο ρόλος των διατροφικών καρκινογόνων ή αντικαρκινογόνων στο επιθήλιο της ουροδόχου κύστης είναι σαφώς εύλογος, επειδή οι περισσότερες ουσίες ή μεταβολίτες απεκκρίνονται μέσω του ουροποιητικού συστήματος και συνεπώς βρίσκονται σε άμεση επαφή με τον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστης (Shivappa, et al., 2017). Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πλούσια σε διάφορες βιταμίνες όπως θειαμίνη, νιασίνη, βιταμίνη E και καροτενοειδή όπως βήτα-καροτένιο, οι οποίες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση και επομένως συμβάλλουν στη μείωση του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Οι έρευνες για την επίδραση που έχει η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών επίσης δίνουν ασαφή αποτελέσματα, με κύριο λόγο την απουσία συγκεκριμένων ειδών και τύπων. Η υψηλή κατανάλωση σταυρανθών λαχανικών έχει αναφερθεί ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου, αλλά διαφορετικά λαχανικά και φρούτα μπορεί να μην προσφέρουν σημαντικά οφέλη έναντι αυτής της ασθένειας. Σε μελέτη κοόρτης ανδρών καπνιστών αναφέρθηκε ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, ομάδες φρούτων ή λαχανικών (μούρα και σταυρανθή λαχανικά), συγκεκριμένα φρούτα και λαχανικά ή πρόσληψη αλφακαροτενίου, βήτα-καροτενίου, λυκοπενίου, λουτεΐνης/ζεαξανθίνης, βετακρυπτοξανθίνης, βιταμινών A, E, και C, και το φυλλικό οξύ δε σχετίζονται με τον κίνδυνο BC, ενώ στην περίπτωση έρευνας που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία, αναφέρθηκε πως τα ίδια αποτελέσματα είναι ανεξάρτητα φύλου ή την κατάσταση του καπνίσματος (Larsson, et al., 2008; Michaud, et al., 2002). Παρόμοια, σε μια μελέτη ελέγχου πληθυσμού για καρκίνο της ουροδόχου κύστης στο Μείν, στο Νιού Χάμσαϊρ και στο Βερμόντ, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Wu, et al., 2013). Η μελέτη της Ευρωπαϊκής Προοπτικής Έρευνας για τον Καρκίνο και τη Διατροφή (EPIC) δεν υποστήριξε την επίδραση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών, σε συνδυασμό ή χωριστά, στον επιθετικό ή μη καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Buchner, et al., 2009; Buchner, et al., 2011; Ros, et al., 2012; Bradbury, et al., 2014). Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που δημοσιεύθηκε το 2015 στο πλαίσιο του Παγκόσμιου Έργου Έρευνας για τον Καρκίνο / Έρευνα Συνεχούς Ενημέρωσης για το Καρκίνο, τεκμηριώνει ότι τα τρέχοντα στοιχεία από μελέτες κοόρτης δεν είναι συνεπή ως προς το ρόλο που διαδραματίζουν τα φρούτα και τα λαχανικά στην πρόληψη του καρκίνου της ουροδόχου

κύστης (Vieira, et al., 2015), όπως επίσης και μια μελέτη αναφοράς για συστηματικές αναθεωρήσεις και μετα-αναλύσεις (PRISMACompliant) που περιελάμβανε. Τα στοιχεία που υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση που έχουν τα φρούτα (εσπεριδοειδή), ή τα λαχανικά ή και τα δύο μαζί για την πρόληψη κατά του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, είναι επίσης λιγοστά (Xu, et al., 2015).

Αντίθετα, μια μελέτη ελέγχου περίπτωσης βάσει πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε σε μη Ασιάτες του Λος Άντζελες της Καλιφόρνια έδειξε ισχυρές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου κύστης που σχετίζεται με το κάπνισμα και την πρόσληψη σκούρων πράσινων λαχανικών, κίτρινων-πορτοκαλιών λαχανικών, εσπεριδοειδών / χυμών, προϊόντα τομάτας, ολικά καροτενοειδή και βιταμίνη C (Castelao, et al., 2004). Μια μελέτη ελέγχου περίπτωσης βάσει πληθυσμού που πραγματοποιήθηκε στη βελγική επαρχία Limburg έδειξε ότι η συνολική κατανάλωση φρούτων, αλλά όχι η συνολική πρόσληψη λαχανικών μειώνει την επίδραση του καπνίσματος στον κίνδυνο καρκίνου (Kellen, et al., 2006). Μια μελέτη διερεύνησης ηλικιωμένων που συμμετείχαν στη μελέτη Multiethnic Cohort των ΗΠΑ ανέφερε ότι στις γυναίκες, συνολικά τα φρούτα και λαχανικά και ιδιαίτερα τα κίτρινα-πορτοκαλί λαχανικά και τα εσπεριδοειδή συσχετίστηκαν αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο διεισδυτικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον, αυτή η μελέτη ανέφερε ότι οι γυναίκες με τις υψηλότερες προσλήψεις σε βιταμίνες A, C και E, καροτενοειδή α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη και φυλλικό οξύ είχαν μειωμένο κίνδυνο διεισδυτικής νεοπλασίας σε αντίθεση με τους άντρες που εξετάστηκαν (Tang, et al., 2008). Έρευνες που πραγματοποιούνται σε χώρους νοσοκομείου, δηλώνουν πως το μαγείρεμα των λαχανικών (μπρόκολο) μπορεί να αλλάξει τα ευεργετικά αποτελέσματα των προστατευτικών θρεπτικών τους ουσιών και αυτό μπορεί να εξηγήσει ασυνεπή αποτελέσματα μεταξύ διαφορετικών μελετών (Lin, et al., 2009; Yao, et al., 2014). Μια άλλη μελέτη ελέγχου περίπτωσης στις ΗΠΑ που ανέφερε σημαντικές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης λαχανικών, σταυρανθών λαχανικών, πορτοκαλιών, και εμφάνισης καρκίνου, ανέφερε πως η προστατευτική επίδραση της κατανάλωσης λαχανικών, μπορεί να μεταβληθεί από γενετικές παραλλαγές των GSTM1 και NAT2, που σημαίνει ότι τα άτομα με διαφορετική γενετική προδιάθεση αντιδρούν διαφορετικά στην πρόσληψή τους (Tang, et al., 2008). Συνολικά, οι τελευταίες έρευνες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Liu, et al., 2015).

4.3 Πρόσληψη μικροστοιχείων στην πρόληψη κατά του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Μελέτες έχουν δείξει τον προστατευτικό ρόλο των συγκεντρώσεων σεληνίου στον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αλλά όχι των συγκεντρώσεων ρετινόλης ή βήτα-καροτενίου στον ορό. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών που δημοσιεύτηκαν το 2014 ανέφερε ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις βιταμίνης A, ολικών καροτενοειδών, α-καροτενίου, β-καροτίνης,

λουτεΐνης και ζεαξανθίνης στον ορό ή στο πλάσμα συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Tang, et al., 2014). Μια μελέτη περίπτωσης που διεξήχθη από τους Lianget al., (2008) πρότεινε την πιθανή προστατευτική επίδραση των συγκεντρώσεων της αλφατοκοφερόλης στο πλάσμα και της ρετινόλης στον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ Ιαπόνων-Αμερικανών ανδρών τεκμηρίωσε ότι το κάπνισμα τσιγάρων, που αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, μπορεί να εξηγήσει την φαινομενική προστατευτική επίδραση των ατομικών και ολικών καροτενοειδών έναντι αυτής της νόσου (Nomura, et al., 2003). Άλλες μελέτες που διερευνήσαν την κοινή δράση των καροτενοειδών στο πλάσμα και του καπνίσματος έδειξαν ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης μπορεί να είναι μια ασθένεια που διαχειρίζεται σε επίπεδο πρόληψης, μέσω της διατροφικής παρέμβασης, ειδικά σε καπνιστές (Hung, et al., 2006). Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συγκέντρωση της βιταμίνης D, όπως μετράται από τη συγκέντρωση 25-υδροξυβιταμίνης D (25 (OH) D) στον ορό, όταν είναι χαμηλή στους άνδρες καπνιστές είχε σχεδόν διπλάσιο αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο σε σύγκριση με τους άνδρες με υψηλότερα επίπεδα (Mondul, et al., 2010). Ωστόσο είναι πιθανό ότι αυτές οι διαφορές θα μπορούσαν να οφείλονται στην απουσία γυναικών και μη καπνιστών στον πληθυσμό της (Mondul, et al., 2012). Άλλες μελέτες ανέφεραν ότι άτομα με χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D στο πλάσμα [25 (OH) D] ενδέχεται να διατρέχουν υψηλό κίνδυνο πιο επιθετικών μορφών καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Amaral, et al., 2012), ενώ μια αναδρομική ανάλυση δεδομένων στο Veterans Integrated Service Network-9 (νοτιοανατολικές ΗΠΑ) έδειξε ότι τα επαρκή επίπεδα βιταμίνης D στον ορό νωρίς κατά τη διάρκεια της νόσου παρέχουν την καλύτερη ευκαιρία για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε σχέση με τη νεοπλασία αυτή (Peiris, et al., 2013). Πρόσφατες έρευνες του 2015 υποστηρίζουν ότι οι συγκεντρώσεις 25-υδροξυβιταμίνης D στον ορό συσχετίζονται θετικά και ισχυρά με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Liao, et al., 2015).

4.4 Συμπληρώματα μικροστοιχείων και κίνδυνος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Για τους ενήλικες των ΗΠΑ, που διερευνήθηκαν στην κοόρτη Μελέτη Πρόληψης Καρκίνου II αναδείχθηκε ότι η τακτική χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E (για ≥ 10 χρόνια), αλλά όχι η βιταμίνη C συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Jacobs, et al., 2002). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μια σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης όχι μόνο για τη βιταμίνη E, αλλά και για τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C και τον κίνδυνο BC στους άνδρες των ΗΠΑ (Michaud, et al., 2000). Αντίθετα, μια άλλη μελέτη ανέφερε ότι η μακροχρόνια χρήση κοινώς καταναλωθέντων συμπληρωματικών βιταμινών (πολυβιταμίνες, βήτα-καροτίνη, ρετινόλη, φολικό οξύ και βιταμίνες B1, B3, B6, B12, Γ, Δ και E) δεν έχουν σημαντική επίδραση στη μείωση του κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης (Hotelling, et al., 2011).

4.5 Είδη τροφών και κίνδυνος για καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Οι έρευνες που αφορούν σε άλλα συστατικά τροφίμων και τη σχέση τους με το συγκεκριμένο καρκίνο, όπως γαλακτοκομικά, τσάι, αυγά και ψάρια, είναι λιγιστές. Μια μελέτη που διεξήχθη μεταξύ Σουηδών ανδρών και γυναικών ανέφερε ότι η συνολική πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, η πρόσληψη γάλακτος ή τυριού δε συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αλλά παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση για την πρόσληψη καλλιεργημένου γάλακτος (ξινό γάλα και γιαούρτι) (Larsson, et al., 2008). Όσον αφορά το τσάι, οι Wang et al. (2013), ανέφεραν ότι το πράσινο τσάι μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης στους Ασιάτες, ενώ οι Zhanget al., (2015) παρατήρησαν ότι στις δυτικές χώρες, η αύξηση της κατανάλωσης τσαγιού γενικά μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο (Li, et al., 2013). Μελέτες του 2013 που διενεργήθηκαν στην Αμερική, ανέδειξαν πως αν και δεν παρατηρείται θετική συσχέτιση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και τη διατροφή ωμών αυγών, αυτό αλλάζει όταν τα αυγά τρώγονται τηγανητά. Επίσης η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, δείχνει πως η κατανάλωση ψαριών, δε συσχετίζεται με τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Li, et al., 2011; Piyathilake, 2016).

4.6 Επίδραση του καφέ, του αλκοόλ και της ποιότητας του νερού, στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, και καφέ σχετίζονται ασυνεπώς με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Bruyninckx, et al., 2003), ενώ το αρσενικό στο πόσιμο νερό είναι μια αναγνωρισμένη αιτία του. Άλλοι μολυσματικοί παράγοντες του πόσιμου νερού είναι τα υποπροϊόντα απολύμανσης (χλωρίωση) και τα τριαλογονομεθάνια, τα οποία έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Zeegers, et al., 2004).

Συνολικά, οι έρευνες που είναι σχετικές με τη διατροφή και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης δεν αναφέρουν συγκεκριμένα αποτελέσματα. Κανένα φαγητό από μόνο του δεν μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση καρκίνου. Ωστόσο, μια δίαιτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, φασόλια, δημητριακά ολικής αλέσεως και άλλα φυτικά τρόφιμα και με χαμηλή περιεκτικότητα σε επεξεργασμένο κρέας σε συνδυασμό με τη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για πολλαπλούς τύπους καρκίνου.

Συμπεράσματα – Προτάσεις

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο ένατος πιο κοινός καρκίνος παγκοσμίως, με ποσοστά εμφάνισης ιδιαίτερα υψηλότερα στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική σε σύγκριση με την Ασία (Ferlay, et al., 2015; Ferlay, et al., 2013). Τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι πιο συχνός σε άνδρες, ηλικιωμένους και λευκούς πληθυσμούς λόγω γενετικών ευαισθησιών (Pashos, et al., 2002; Jankovic, Radosavljevic, 2007). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης κατατάσσεται ως ο τέταρτος πιο κοινός καρκίνος στους άνδρες και ο ένατος πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες (Fajkovic, et al., 2011). Προηγούμενα ευρήματα έδειξαν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είναι σε εμμηνόπαυση, αν και οι πιθανοί λόγοι είναι ακόμη υπό διερεύνηση (Dietrich, et al., 2011). Επιπλέον, οι γυναίκες με καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχουν συχνά χειρότερη πρόγνωση και τείνουν να έχουν χειρότερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τους άνδρες, ακόμη και όταν οι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης βρίσκονται σε παρόμοια στάδια (Scosyren, et al., 2010). Οι περισσότερες προηγούμενες μελέτες σχετικά με παράγοντες κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχουν επικεντρωθεί στους άνδρες ή στον γενικό πληθυσμό (Brennan, et al., 2000; Al-Zalabani, et al., 2016) και οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών είναι ανεπαρκείς (Li, et al., 2019).

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο της ουροδόχου κύστης, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 65% του κινδύνου ασθένειας στους άνδρες και το 20% έως 30% στις γυναίκες (Freedman, et al., 2011; Wilhelm-Benartzi, et al., 2011). Οι χημικές ουσίες που περιέχονται στα τσιγάρα, όπως η 2-ναφθυλαμίνη, η 4-αμινοδιφαινύλιο και άλλες αρυλαμίνες, είναι γνωστές ως καρκινογόνοι παράγοντες του καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Skipper, et al., 2003; Anderson, et al., 2001; Marks, et al., 2016).

Άλλοι καθιερωμένοι και πιθανοί παράγοντες κινδύνου και για τα δύο φύλα περιλαμβάνουν την επαγγελματική έκθεση σε χρωστικές ουσίες, τη χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, την παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό (Al-Zalabani, et al., 2016). Σε γυναίκες μη καπνιστές, η περιβαλλοντική έκθεση στο παθητικό κάπνισμα επίσης σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης (Marks, et al., 2016; Jiang, et al., 2007).

Επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η ισχύς της συσχέτισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης αυξάνεται με την αύξηση της έντασης του καπνίσματος (τσιγάρα ανά ημέρα) και της διάρκειας (Baris, et al., 2009). Οι πρώην καπνιστές έχουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε σύγκριση με τους τρέχοντες καπνιστές, αλλά τα ευρήματα σχετικά με τη σχέση δόσης-απόκρισης μεταξύ του χρόνου διακοπής και του κινδύνου καρκίνου της ουροδόχου

κύστης είναι ασυνεπή. Δεν είναι επίσης σαφές εάν ο κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης στους πρώην καπνιστές ομαλοποιείται ποτέ σε σχέση με τους μη καπνιστές μετά τη διακοπή του καπνίσματος (Al-Zalabani, etal., 2016; Baris, etal., 2009; Welty, etal., 2014; Li, etal., 2019).

Η Ελλάδα είναι μια από τις πρώτες χώρες σε σχετικό αριθμό κατανάλωσης τσιγάρων στην Ευρώπη, αν και τα τελευταία χρόνια οι Έλληνες και οι Ελληνίδες δείχνουν να εγκαταλείπουν αργά αλλά σταθερά την επικίνδυνη και άκρως βλαπτική συνήθεια του καπνίσματος. Σύμφωνα με έρευνα του Ινστιτούτου Δημόσιας Υγείας που πραγματοποιήθηκε μέσω της ΚΑΠΑ Research (Φεβρουάριος 2020), στην Ελλάδα, οι καθημερινοί καπνιστές (ένα ή περισσότερα τσιγάρα την ημέρα) έχουν μειωθεί στο 17%, οι περιστασιακοί καπνιστές (λιγότερα από 7 τσιγάρα την εβδομάδα) στο 11%, ενώ 33% είναι πρώην καπνιστές (διακοπή προ-εξαμήνου) και 37% δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Στην Ελλάδα, περίπου το 1/5 του συνόλου των θανάτων, >20.000 ετησίως, αποδίδονται σε νοσήματα που σχετίζονται με το κάπνισμα (συμπεριλαμβανομένου τόσο του ενεργητικού όσο και του παθητικού καπνίσματος).

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει >4.000 χημικές ουσίες, με διαφορετικές ιδιότητες και επιδράσεις στον ανθρώπινο οργανισμό, εκ των οποίων >250 είναι επιβλαβείς και >50 είναι καρκινογόνες. Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν περιέχουν καπνό αλλά είναι επιβλαβή για την υγεία και δεν είναι ασφαλή. Η χρήση τους αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και πνευμονικών διαταραχών. Ενέχουν επίσης σημαντικούς κινδύνους για τις έγκυες γυναίκες που τα χρησιμοποιούν, καθώς μπορούν να βλάψουν το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Η διαφήμιση, το μάρκετινγκ και η προώθηση των ηλεκτρονικών τσιγάρων αναπτύχθηκε ραγδαία, μέσω καναλιών, σε μεγάλο βαθμό στο Διαδίκτυο και στα κοινωνικά μέσα (Huang, etal., 2014). Μεγάλο μέρος του μάρκετινγκ γύρω από αυτά τα προϊόντα δημιουργεί ανησυχίες σχετικά με παραπλανητικούς ισχυρισμούς υγείας, με την αποτελεσματικότητα της παύσης και για την εστίασή τους προς τη νεολαία (ειδικά με τη χρήση γεύσεων). Ωστόσο, είναι πολύ νωρίς για να δοθεί μια σαφής απάντηση σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της χρήσης τους ή της έκθεσής τους. Επιπλέον, είναι ιδιαίτερα επικίνδυνα όταν χρησιμοποιούνται από παιδιά και εφήβους. Η νικοτίνη είναι εξαιρετικά εθιστική και ο εγκέφαλος των νέων αναπτύσσεται έως τα μέσα της δεκαετίας του '20.

Η διακοπή του καπνίσματος είναι σύμφωνα με τους επιστήμονες, η καλύτερη κίνηση που μπορεί να κάνει ο καπνιστής για την υγεία του. Επιφέρει τόσο άμεσα όσο και μακροπρόθεσμα οφέλη όπου συνεπάγεται περισσότερα και υγιέστερα χρόνια ζωής. Στην Ελλάδα έχει τεθεί σε εφαρμογή το νέο Εθνικό Σχέδιο κατά του Καπνίσματος, το οποίο ενισχύει και θωρακίζει την καθολική εφαρμογή του αντικαπνιστικού νόμου. Στόχος είναι η μείωση του καπνίσματος στη χώρα μας κατά 30% μέχρι το 2025, κάτι που αποτελεί στόχο και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (<https://www.naftemporiki.gr/story/1604939/to-kapnisma-mesa-apo-tous-arithmous>). Τα ηλεκτρονικά τσιγάρα δεν πρέπει να προωθηθούν ως βοήθεια διακοπής του καπνίσματος έως ότου υπάρχουν επαρκή αποδεικτικά στοιχεία

και η κοινότητα της δημόσιας υγείας μπορεί να συμφωνήσει για την αποτελεσματικότητα αυτών των συγκεκριμένων προϊόντων (Freedman, et al., 2011; Wilhelm-Benartzi, et al., 2011). Όταν δεν απαγορεύονται, ο ΠΟΥ συνιστά τα προϊόντα να ρυθμίζονται σύμφωνα με τέσσερις βασικούς στόχους: α) αποτροπή της έναρξης ατιμίσματος στους μη καπνιστές, ανηλίκους και ευάλωτες ομάδες, β) ελαχιστοποίηση των κινδύνων για την υγεία των χρηστών ηλεκτρονικών τσιγάρων και προστασία των μη καπνιστών από την έκθεση στις εκπομπές τους, γ) αποτροπή των μη αποδεδειγμένων ισχυρισμών υγείας σχετικά με τα ηλεκτρονικά τσιγάρα και δ) προστασία του ελέγχου του καπνού από όλα τα εμπορικά και άλλα κατοχυρωμένα συμφέροντα που σχετίζονται με το ηλεκτρονικό τσιγάρο, συμπεριλαμβανομένων των συμφερόντων της καπνοβιομηχανίας (WHO, 2014).

Τα άτομα με χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχουν λιγότερες πιθανότητες να τρέφονται υγιεινά ή να έχουν σωματική δραστηριότητα και πιο πιθανό να καπνίσουν σε σύγκριση με εκείνα με υψηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Αυτές οι συμπεριφορές μπορεί να είναι μεσολαβητές της καθιερωμένης σχέσης μεταξύ της κοινωνικής θέσης και των νοσημάτων και των αποτελεσμάτων θνησιμότητας.

Ανάμεσα σε πολλούς κοινωνικοοικονομικούς δείκτες, όπου συμπεριλαμβάνονται τα επίπεδα εκπαίδευσης, τα μέτρα της κατάστασης της εργασίας και της πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη, το προσωπικό ή το οικογενειακό εισόδημα είναι ένας άμεσος οικονομικός δείκτης που έχει έντονη σχέση με τα αποτελέσματα της υγείας. Η στόχευση των προσπαθειών προώθησης της υγείας σε άτομα που αντιμετωπίζουν στέρηση μπορεί να αποτρέψει την κακή υγεία και να συμβάλει στη μείωση των ανισοτήτων στην υγεία (Bull, et al., 2018). Η αποφυγή επικίνδυνων συμπεριφορών (μέσω της εκπαίδευσης και της προώθησης της υγείας είναι πιθανώς μια από τις πιο αποτελεσματικές στρατηγικές για την πρόληψη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Βιβλιογραφία

Ελληνόγλωσση

Ζιάκας, Γ ., (2014). Εσωτερική Παθολογία . σελ. 150-152, 154-156 Θεσσαλονίκη : Εκδόσεις University Studio Press.

Μπαρμπαλιάς,Γ.Α. (2004). Ουρολογία, 2η Έκδοση, Εκδόσεις Tyroorama.

Ξενόγλωσση

Agudo, A., Bonet, C., Travier, N., González, C. A., Vineis, P., Bueno-de-Mesquita, H. B. & Kaaks, R. (2012). Impact of cigarette smoking on cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Journal of clinical oncology*, 30(36), 4550-4557.

Allen, N. E., Appleby, P. N., Key, T. J., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ros, M. M., Kiemeny, L. A., ... & Boeing, H. (2013). Macronutrient intake and risk of urothelial cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International journal of cancer*, 132(3), 635-644.

Al-Zalabani, A.H., Stewart, K.F., Wesselius, A., Schols, A.M., Zeegers, M.P. (2016). Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.*, 31: 811–51.

Amaral, A.F., Mendez-Pertuz, M., Munoz, A., Silverman, D.T., Allory, Y., Kogevinas, M., et al. (2012). Plasma 25-hydroxyvitamin D(3) and bladder cancer risk according to tumor stage and FGFR3 status: a mechanism-based epidemiological study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 104:1897-904.

Andersson, K. E., & Wein, A. J. (2020). Anatomy, Physiology and Pharmacology of the Lower Urinary Tract. In *Urologic Principles and Practice* (pp. 97-126). Springer, Cham.

Antoni, S., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Znaor, A., Jemal, A., & Bray, F. (2017). Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *European urology*, 71(1), 96-108.

Asgeirsdottir, T.L., Corman, H., Noonan, K., et al. (2014). Was the economic crisis of 2008 good for Icelanders? Impact on health behaviors. *Econ. Hum. Biol.*, 13: 1–19.

Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E. M., Gontero, P., Mostafid, A. H., Palou, J.& Zigeuner, R. (2019). European association of urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ)-2019 update. *European urology*, 76(5), 639-657.

Baris, D., Karagas, M.R., Verrill, C., Johnson, A., Andrew, A.S., Marsit, C., et al. (2009). A case-control study of smoking and bladder cancer risk: emergent patterns over time. *J. Natl. Cancer Inst.*, 101: 1553–61.

- Baris, D., Waddell, R., Beane Freeman, L. E., Schwenn, M., Colt, J. S., Ayotte, J. D. & Clerkin, C. (2016). Elevated bladder cancer in Northern New England: the role of drinking water and arsenic. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 108(9).
- Beckett, W., Nordberg, G.F., Clarkson, T.W. (2007). Routes of Exposure, Dose and Metabolism of Metals. In *Handbook of the Toxicology of Metals*, 3rd ed.; Nordberg, G.F., Fowler, B.A., Nordberg, M., Friberg, L., Eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 39–64.
- Begum, M., Horowitz, J., & Hossain, M. I. (2015). Low-dose risk assessment for arsenic: a meta-analysis approach. *Asia Pacific Journal of Public Health*, 27(2), NP20-NP35.
- Bold, K.W., Kong, G., Camenga, D. R., Simon, P., Cavallo, D. A., Morean, M. E., & Krishnan-Sarin, S. (2018). Trajectories of e-cigarette and conventional cigarette use among youth. *Pediatrics*, 141(1), e20171832.
- Bolt, H. M. (2020). Electronic cigarettes and vaping: toxicological awareness is increasing. *Archives of Toxicology*, 1.
- Botteri, E., Ferrari, P., Roswall, N., Tjønneland, A., Hjartåker, A., Huerta, J. M., ...& Pala, V. (2017). Alcohol consumption and risk of urothelial cell bladder cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort. *International Journal of Cancer*, 141(10), 1963-1970.
- Bradbury, K.E., Appleby, P.N., Key, T.J. (2014). Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am. J. Clin. Nutr.*, 100 Suppl 1:394S-398S.
- Brauers, A., Buettner, R., Jakse, G. (2001). Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: is cystectomy often too early? *J. Urol.*, 165:808–10.
- Brennan, P., Bogillot, O., Cordier, S., Greiser, E., Schill, W., Vineis, P., et al. (2000). Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int. J. Cancer*, 86: 289–94.
- Brennan, P., et al. (2001). The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control*. 12:411–417.
- Brinkman, M.T., Buntinx, F., Kellen, E., Van Dongen, M.C., Dagnelie, P.C., Muls, E., et al. (2011). Consumption of animal products, olive oil and dietary fat and results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk. *Eur. J. Cancer*, 47:436-42.
- Brinkman, M.T., Karagas, M.R., Zens, M.S., Schned, A.R., Reulen, R.C., Zeegers, M.P. (2011). Intake of α -linolenic acid and other fatty acids in relation to the risk of bladder cancer: results from the New Hampshire case-control study. *Br. J. Nutr.*, 106:1070-7.

- Bruyningckx, R., Buntinx, F., Aertgeerts, B., Van Casteren, V. (2003). The diagnostic value of macroscopic haematuria for the diagnosis of urological cancer in general practice. *Br. J. Gen. Pract.* 53:31–35.
- Buchner, F.L., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ros, M.M., Kampman, E., Egevad, L., Overvad, K., et al. (2009). Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*, 125:2643-51.
- Buchner, F.L., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ros, M.M., Kampman, E., Egevad, L., Overvad, K., et al. (2011). Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*, 128:2971-9.
- Buckland, G., Ros, M. M., Roswall, N., Bueno-de-Mesquita, H. B., Travier, N., Tjonneland, A.& Gram, I. T. (2014). Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study. *International journal of cancer*, 134(10), 2504-2511.
- Bull, E. R., McCleary, N., Li, X., Dombrowski, S. U., Dusseldorp, E., & Johnston, M. (2018). Interventions to promote healthy eating, physical activity and smoking in low-income groups: a systematic review with meta-analysis of behavior change techniques and delivery/context. *International journal of behavioral medicine*, 25(6), 605-616.
- Burger, M., Catto, J. W., Dalbagni, G., Grossman, H. B., Herr, H., Karakiewicz, P.& Lotan, Y. (2013). Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *European urology*, 63(2), 234-241.
- Cancer Genome Atlas Research Network. (2014). Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*507, 315-22.
- Cantiello, F. et al. (2015). Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: A systematic review. *Int. J. Urol.* 22,22-32.
- Carnevale, R., Sciarretta, S., Violi, F., Nocella, C., Loffredo, L., Perri, L., Peruzzi, M., Marullo, A.G., De Falco, E., Chimenti, I., Valenti, V., Biondi-Zoccai, G., Frati, G. (2016). Acute impact of tobacco vs electronic cigarette smoking on oxidative stress and vascular function. *Chest.*, 150:606–612.
- Castelao, J. E., Yuan, J. M., GagoDominguez, M., Skipper, P. L., Tannenbaum, S. R., Chan, K. K.& Yu, M. C. (2004). Carotenoids/vitamin C and smokingrelated bladder cancer. *International journal of cancer*, 110(3), 417-423.
- Castelao, J. E., Yuan, J. M., Skipper, P. L., Tannenbaum, S. R., Gago-Dominguez, M., Crowder, J. S. & Yu, M. C. (2001). Gender-and smoking-related bladder cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 93(7), 538-545.
- Catsburg, C. E., Gago-Dominguez, M., Yuan, J. M., Castelao, J. E., Cortessis, V. K., Pike, M. C., & Stern, M. C. (2014). Dietary sources of N-nitroso compounds and bladder cancer risk: findings from the Los Angeles bladder cancer study. *International journal of cancer*, 134(1), 125-135.

Centres for Disease Control and Prevention. Trends in current cigarette smoking among high school students and adults, United States, 1965-2011. Centres for Disease Control and Prevention Web site. http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/tables/trends/cig_smoking.

Chen, F., Li, Q., Yu, Y., Yang, W., Shi, F., & Qu, Y. (2015). Association of vitamin C, vitamin D, vitamin E and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Scientific reports*, 5, 9599.

Chen, Y.C., Su, H.J., Guo, Y.L., Houseman, E.A., Christiani, D.C. (2005). Interaction between environmental tobacco smoke and arsenic methylation ability on the risk of bladder cancer. *Cancer Causes Control.*, 16(2):75–81.

Chou, R. & Dana, T. (2010). Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann. Intern. Med.* 153,461-8.

Cogliano, V.J., Baan, R., Straif, K., et al. (2011). Preventable exposures associated with human cancers. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103:1827–39.

Cohen, R. A. & Brown, R. S. (2003). Clinical practice. Microscopic hematuria. *N. Engl. J. Med.* 348,8.

Cohen, S., Lichtenstein, E. (1990). Perceived stress, quitting smoking, and smoking relapse. *Health Psychol.*, 9: 466–478.

Cohen, S., Wittenberg, J., Bryan, G. (1976). Effect of avitaminosis A and hyper vitaminosis A on urinary bladder carcinogenicity of n-[4-(5-nitro-2- furyl)-2-thiazoly] formamide. *Cancer Res* 36:2334-2339.

Cumberbatch, M. G., & Noon, A. P. (2019). Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Translational andrology and urology*, 8(1), 5.

Cumberbatch, M. G., Rota, M., Catto, J. W., & La Vecchia, C. (2016). The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: a comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *European urology*, 70(3), 458-466.

Cumberbatch, M. G., Windsor-Shellard, B. & Catto, J. W. F. (2016). The contemporary landscape of occupational bladder cancer within the United Kingdom: a meta-analysis of risks over the last 80 years. *BJU Int.*

Dai, Q.S., He, H.C., Cai, C., et al. (2011). Multicenter case-control study of the relationship between smoking and bladder cancer in China. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.*, 91(34):2407–2410.

Desbiolles, A., Roudier, C., Goria, S., Stempfelet, M., Kairo, C., Quintin, C., ...& Vacquier, B. (2018). Cancer incidence in adults living in the vicinity of nuclear power plants in France, based on data from the French Network of Cancer Registries. *International journal of cancer*, 142(5), 899-909.

Deserno, W.M., Harisinghani, M.G., Taupitz, M. (2004). Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging. *Radiology*; 233: 499–56.

- Dewit, S. (2009). Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική: Έννοιες & Πρακτική. Τόμος II. σελ 240-244 (Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Λαμπρινού, Αι., & Λεμονίδου, Χ.). Αθήνα, Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- DiMaso, M., Bosetti, C., Taborelli, M., Montella, M., Libra, M., Zucchetto, A., ...& Serraino, D. (2016). Dietary water intake and bladder cancer risk: An Italian case-control study. *Cancer epidemiology*, 45, 151-156.
- Dietrich, K., Demidenko, E., Schned, A., Zens, M.S., Heaney, J., Karagas, M.R. (2011). Parity, early menopause and the incidence of bladder cancer in women: a case-control study and meta-analysis. *Eur. J. Cancer*, 47:592-9.
- Dolin, P.J. (1991). An epidemiological review of tobacco use and bladder cancer. *J. Smoking Related Dis.*, 2:129-143.
- Dunbar, Z.R., Das, A., O'Connor, R.J., Goniewicz, M.L., Wei, B., Travers, M.J. (2018). Brief Report: Lead Levels in Selected Electronic Cigarettes from Canada and the United States. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 15, 154.
- Dy, G.W., Gore, J.L., Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Fitzmaurice, C. (2017). Global burden of urologic cancers, 1990-2013. *Eur. Urol.*, 71: 437-46.
- Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. I. & Sesterhenn, I. A. (2004). Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs [online], <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/pat-gen/bb7/BB7.pdf>.
- Eisner, M.D. (2009). Secondhand smoke and obstructive lung disease: a causal effect? *AmJ. Respir. Crit. CareMed.*, 179: 973-974.
- Elias, K., Svatek, R. S., Gupta, S., Ho, R. & Lotan, Y. (2010). High-risk patients with hematuria are not evaluated according to guideline recommendations. *Cancer* 116,2954-9.
- Erdurak, K., Dundar, P. E., Ozyurt, B. C., Negri, E., La Vecchia, C., & Tay, Z. (2014). Smoking, occupation, history of selected diseases and bladder cancer risk in Manisa, Turkey. *European journal of cancer prevention*, 23(1), 58-61.
- Eriksen, M., Mackay, J., Schluger, N., Islami Gomeshtapeh, F., Drope, J. (2015). The tobacco atlas. 5. Atlanta, GA: American Cancer Society.
- European Commission, (2017). Eurobarometer 458. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes. (<https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publication/index.cfm/ResultDoc/download/DocumentKey/79002>).
- European Commission. (2017). Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes, Special Eurobarometer 458. http://data.europa.eu/euodp/en/data/dataset/S2146_87_1_458_ENG.

- Fajkovic, H., Halpern, J., Cha, E., Bahadori, A., Chromecki, T., Karakiewicz, P., et al. (2011). Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis. *World J. Urol.*, 29:457–63.
- Fang, H., Yao, B., Yan, Y., Xu, H., Liu, Y., Tang, H., et al. (2013). Diabetes mellitus increases the risk of bladder cancer: an updated metaanalysis of observational studies. *Diabetes Technol. Ther.*, 15:914-22.
- Farsalinos, K. E., Siakas, G., Poulas, K., Voudris, V., Merakou, K., & Barbouni, A. (2018). Electronic cigarette use in Greece: an analysis of a representative population sample in Attica prefecture. *Harm reduction journal*, 15(1), 20.
- Farsalinos, K.E., Rodu, B. (2018). Metal emissions from cigarettes: A risk assessment analysis of a recently-published study. *Inhal. Toxicol.*, 30, 321–326.
- Feldman, A. S., Tang, Z., Kirley, S., Zukerberg, L. R., McDougal, W. S., & Wu, C. L. (2003, April). Expression of *p16*, a cell cycle regulatory gene is lost in invasive transitional cell carcinoma of the bladder. In *JOURNAL OF UROLOGY* (Vol. 169, No. 4, pp. 188-188). 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ...& Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*, 136(5), E359-E386.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ...& Bray, F. (2012). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Int J Cancer*, 136, E359-E386.
- Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H. & Bray, F. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer*, 49(6), 1374-1403.
- Ferrís, J., Berbel, O., Alonso-López, J., Garcia, J., & Ortega, J. A. (2013). Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*, 37(9), 579-586.
- Figuroa, J. D., Han, S. S., Garcia-Closas, M., Baris, D., Jacobs, E. J., Kogevinas, M. & Caporaso, N. (2014). Genome-wide interaction study of smoking and bladder cancer risk. *Carcinogenesis*, 35(8), 1737-1744.
- Figuroa, J. D., Koutros, S., Colt, J. S., Kogevinas, M., Garcia-Closas, M., Real, F. X. & Johnson, A. (2015). Modification of occupational exposures on bladder cancer risk by common genetic polymorphisms. *Journal of the National Cancer Institute*, 107(11), djv223.
- Figuroa, J. D., Middlebrooks, C. D., Banday, A. R., Ye, Y., Garcia-Closas, M., Chatterjee, N. & Furberg, H. (2016). Identification of a novel susceptibility locus at 13q34 and refinement of the 20p12.

2 region as a multi-signal locus associated with bladder cancer risk in individuals of European ancestry. *Human molecular genetics*, 25(6), 1203-1214.

Filippidis, F. T., Gerovasili, V., Man, W. D., & Quint, J. K. (2016). Trends in mortality from respiratory system diseases in Greece during the financial crisis. *European Respiratory Journal*, 48(5), 1487-1489.

Filippidis, F.T. (2016). Tobacco control: a victim of political instability in Greece. *Lancet* 387:338–339.

Finkel, M.L. (2016). Shale gas development and cancer incidence in southwest Pennsylvania. *Public Health*, 141, 198-206.

Freedman, N.D., Silverman, D.T., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A., Abnet, C.C. (2011). Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 306(7):737–745.

Fritsche, H.-M. et al.(2010). Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *Eur. Urol.*57, 300-9.

Fuller, T. W., Acharya, A. P., Meyyappan, T., Yu, M., Bhaskar, G., Little, S. R., & Tarin, T. V. (2018). Comparison of bladder carcinogens in the urine of e-cigarette users versus non e-cigarette using controls. *Scientific reports*, 8(1), 1-6.

Gabriel, U., Li, L., Bolenz, C., Steidler, A., Kränzlin, B., Saile, M.& Michel, M. S. (2012). 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. *Molecular carcinogenesis*, 51(11), 907-915.

Gakis, G., Efstathiou, J., Lerner, S.P., et al. (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol.*, 63:45–57.

Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al.(2015). The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 1,505-27.

Goniewicz, M.L., Knysak, J., Gawron, M., Kosmider, L., Sobczak, A., Kurek, J., Prokopowicz, A., Jabłonska, M., Rosik-Dulewska, C., Havel, C., et al. (2013). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob. Control*. 23, 133–139.

Grimm, M.O., Steinhoff, C., Simon, X., et al. (2003). Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J. Urol.*,1270:433–37.

Grosse, Y., Loomis, D., Lauby-Secretan, B., et al. (2013). Carcinogenicity of some drugs and herbal products. *Lancet. Oncol.* 14:807–8.

- Habuchi, T., Marberger, M., Droller, M.J., et al. (2005). Prognostic markers for bladder cancer: international consensus panel on bladder tumor markers. *Urology*,66:64–74.
- Hadkhale, K., Martinsen, J. I., Weiderpass, E., Kjaerheim, K., Sparen, P., Tryggvadottir, L., ...& Pukkala, E. (2017). Occupational exposure to solvents and bladder cancer: A population-based case control study in Nordic countries. *International journal of cancer*, 140(8), 1736-1746.
- Hajek, P., & Stead, L. F. (2001). Aversive smoking for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- Hajek, P., Przulj, D., Phillips, A., Anderson, R., & McRobbie, H. (2017). Nicotine delivery to users from cigarettes and from different types of e-cigarettes. *Psychopharmacology*, 234(5), 773-779.
- Harisinghani, M.G., Barentsz, J., Hahn, P.F., et al. (2003). Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.*,348;2491–99.
- Hartge, P., Silverman, D., Hoover, R., Schairer, C., Altman, R., Austin, D., et al. (1987). Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a casecontrol study. *J. Natl. Cancer Inst.*, 78:1119–25.
- Hashim, D. & Boffetta, P. (2014). Occupational and environmental exposures and cancers in developing countries. *Ann. Glob. Heal.*80,393-411.
- Herr, H.W., Donat, S.M., Dalbagni, G. (2007). Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J. Urol.*,177:75–79.
- Hess, C.A., Olmedo, P., Navas-Acien, A., Goessler, W., Cohen, J.E., Rule, A.M. (2017). E-cigarettes as a source of toxic and potentially carcinogenic metals. *Environ. Res.*, 152:221-225.
- Hickling, D. R., Sun, T. T., & Wu, X. R. (2017). Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. *Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*, 1-25.
- Hotaling, J.M., Wright, J.L., Pocobelli, G., Bhatti, P., Porter, M.P., White, E. (2011). Long-term use of supplemental vitamins and minerals does not reduce the risk of urothelial cell carcinoma of the bladder in the vitamins and lifestyle study. *J. Urol.*, 185:1210-5.
- http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ (2016). WHO (2016).
- Hu, Z., Su, Y., Zeng, X., et al. (2010). Relationship between active smoking and environmental tobacco smoking with the risk of bladder cancer: A hospital-based case-control study in Wuhan. *Chinese J. Exp. Surg.*, 27:1308–1310.
- Huang, J., Kornfield, R., Szczypka, G., Emery, S. (2014). A cross-sectional examination of marketing of electronic cigarettes on Twitter. *Tobacco Control.*, 23 (suppl 3): iii26-iii30.
- Hung, R.J., Zhang, Z.F., Rao, J.Y., Pantuck, A., Reuter, V.E., Heber, D., et al. (2006). Protective effects of plasma carotenoids on the risk of bladder cancer. *J. Urol.*, 176:1192-7.

IARC, (2004). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (vol 83): Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer.

Ignatavicius, D., & Workman, L. (2008). Παθολογική-Χειρουργική νοσηλευτική Κριτική Σκέψη για Συνεργατική Φροντίδα. Τόμος II. σελ 260-262, 268-270 (Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Βασιλειάδου, Α.). Αθήνα, Εκδόσεις Βήτα.

Ikonomidis, I., Vlastos, D., Kourea, K., Kostelli, G., Varoudi, M., Pavlidis, G., ...& Iliodromitis, E. (2018). Electronic cigarette smoking increases arterial stiffness and oxidative stress to a lesser extent than a single conventional cigarette: an acute and chronic study. *Circulation*, 137(3), 303-306.

International rules for multiple primary cancers (ICD-0 ed. 3). (2005). *Eur. J. Cancer Prev.*, 14:307-8.

Isa, F., Xie, L. P., Hu, Z., Zhong, Z., Hemelt, M., Reulen, R. C., ...& Zeng, X. (2013). Dietary consumption and diet diversity and risk of developing bladder cancer: results from the South and East China case-control study. *Cancer Causes & Control*, 24(5), 885-895.

Jacobs, B.L., Montgomery, J.S., Zhang, Y., Skolarus, T.A., Weizer, A.Z., Hollenbeck, B.K. (2012). Disparities in bladder cancer. *Urol. Oncol.*, 30:81-8.

Jacobs, E.J., Henion, A.K., Briggs, P.J., Connell, C.J., McCullough, M.L., Jonas, C.R., et al. (2002). Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am. J. Epidemiol.*, 156:1002-10.

Jankovic, S., Radosavljevic, V. (2007). Risk factors for bladder cancer. *Tumori*, 93:4-12.

Jiang, X., Yuan, J.M., Skipper, P.L., Tannenbaum, S.R., Yu, M.C. (2007). Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res.*, 67(15):7540-7545.

Jiang, X., Yuan, J.M., Skipper, P.L., Tannenbaum, S.R., Yu, M.C. (2007). Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. *Cancer Res.*, 67:7540-5.

Johansson, S.L., Cohen, S.M. (1997). Epidemiology and etiology of bladder cancer. *Semin. Surg. Oncol.*, 13:291-298.

Joossens, L., Raw, M. (2016). The Tobacco Control Scale 2016 in Europe. (<https://www.tobaccocontrols.org/wp-content/uploads/2017/03/TCS-2016-in-Europe-COMPL-ETE-LoRes.pdf>).

Junttila, T.T., Laato, M., Vahlberg, T., et al. (2003). Identification of patients with transitional cell carcinoma of the bladder overexpressing ErbB2, ErbB3, or specific ErbB4 isoforms: real-time reverse transcription-PCR analysis in estimation of ErbB receptor status from cancer patients. *Clin Cancer Res.*, 9:5346-57.

Kamat, A.M., Hegarty, P.K., Gee, J.R., et al. (2013). ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur. Urol.*, 63:4-15.

- Karim-Kos, H.E., de VE, Soerjomataram, I., Lemmens, V., Siesling, S., Coebergh, J.W. (2008). Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur. J. Cancer*, 44:1345–89.
- Kaufman, D. S., Shipley, W. U., & Feldman, A. S. (2009). Bladder cancer. *The Lancet*, 374(9685), 239-249.
- Kellen, E., Zeegers, M., Paulussen, A., Van Dongen, M., Buntinx, F. (2006). Fruit consumption reduces the effect of smoking on bladder cancer risk. The Belgian case control study on bladder cancer. *Int. J. Cancer*, 118:2572-8.
- Kim, Y.N., Cho, Y.G., Kim, C.H. et al. (2012). Socioeconomic Indicators Associated with Initiation and Cessation of Smoking among Women in Seoul. *Korean J. Fam. Med.*, 33(1): 1–8.
- Kim, Y.S., Ko, H., Yoon, C. et al. (2012b). Social Determinants of Smoking Behavior: The Healthy Twin Study, Korea. *J. PrevMed Public Health*. 45(1): 29–36.
- Kotsiou, O. S., Zouridis, S., Kosmopoulos, M., & Gourgoulianis, K. I. (2018). Impact of the financial crisis on COPD burden: Greece as a case study. *European Respiratory Review*, 27(147).
- Kotz, D., Böckmann, M., & Kastaun, S. (2018). The Use of Tobacco, E-Cigarettes, and Methods to Quit Smoking in Germany: A Representative Study Using 6 Waves of Data Over 12 Months (the DEBRA Study). *Deutsches Ärzteblatt International*, 115(14), 235.
- Krabbe, L. M., Svatek, R. S., Shariat, S. F., Messing, E., & Lotan, Y. (2015). Bladder cancer risk: use of the PLCO and NLST to identify a suitable screening cohort. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 33, No. 2, pp. 65-e19). Elsevier.
- Kulik, M.C., Lisha, N.E., Glantz, S.A. (2018). E-cigarettes associated with depressed smoking cessation: A cross-sectional study of 28 European Union countries. *Am J Prev Med.*, 54(4):603-609.
- Lamm, S.H., Engel, A., Penn, C.A., et al. (2006). Arsenic cancer risk confounder in southwest Taiwan data set. *Environ. Health Perspect.*, 114:1077–82.
- Larre, S., Catto, J.W., Cookson, M.S., et al. (2013). Screening for bladder cancer: rationale, limitations, whom to target, and perspectives. *Eur. Urol.*, 63:1049–58.
- Larsson, S.C., Andersson, S.O., Johansson, J.E., Wolk, A. (2008). Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 88:1083-7.
- Larsson, S.C., Andersson, S.O., Johansson, J.E., Wolk, A. (2008). Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 17: 2519-22.

- Leal, J., Luengo-Fernandez, R., Sullivan, R., Witjes, J.A. (2016). Economic burden of bladder cancer across the European Union. *Eur. Urol.*, 69:438–47.
- Lee, H.W., Wang, H.T., Weng, M.W., et al. (2015). Cigarette side-stream smoke lung and bladder carcinogenesis: inducing mutagenic acrolein-DNA adducts, inhibiting DNA repair and enhancing anchorage-independent-growth cell transformation. *Oncotarget.*, 6(32):33226–33236.
- Leventhal, A.M., Strong, D.R., Kirkpatrick, M.G., et al. (2015). Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. *JAMA*. 314(7):700-707.
- Levine, A., Huang, Y., Drisaldi, B., et al. (2011). Molecular mechanism for a gateway drug: Epigenetic changes initiated by nicotine prime gene expression by cocaine. *Sci Transl Med.*, 3(107):107ra109.
- Li, F., An, S., Hou, L., Chen, P., Lei, C., Tan, W. (2014). Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 7:2100-10.
- Li, F., Zhou, Y., Hu, R.T., Hou, L.N., Du, Y.J., Zhang, X.J., et al. (2013). Egg consumption and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Nutr. Cancer*, 65:538-46.
- Li, S., Peng, Q., Chen, Y., You, J., Chen, Z., Deng, Y., ...& Zeng, Z. (2013). DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One*, 8(9), e73448.
- Li, Y., Tindle, H. A., Hendryx, M. S., Xun, P., He, K., Liang, X., & Luo, J. (2019). Smoking Cessation and the Risk of Bladder Cancer among Postmenopausal Women. *Cancer Prevention Research*, 12(5), 305–314.
- Li, Z., Yu, J., Miao, Q., Sun, S., Sun, L., Yang, H., et al. (2011). The association of fish consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.*, 9:107.
- Liang, D., Lin, J., Grossman, H. B., Ma, J., Wei, B., Dinney, C. P., & Wu, X. (2008). Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case–control analysis. *Cancer Causes & Control*, 19(9), 981.
- Liang, S., Lv, G., Chen, W., Jiang, J., & Wang, J. (2014). Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *International journal of food sciences and nutrition*, 65(7), 893-898.
- Liao, Y., Huang, J. L., Qiu, M. X., & Ma, Z. W. (2015). Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Tumor Biology*, 36(3), 1567-1572.
- Liedberg, F., Gerdtham, U., Gralén, K., Gudjonsson, S., Jahnsen, S., Johansson, I., ...& Wanegård, J. (2016). Fast-track access to urologic care for patients with macroscopic haematuria is efficient and cost-effective: results from a prospective intervention study. *British journal of cancer*, 115(7), 770-775.

- Lin, J., Forman, M.R., Wang, J., Grossman, H.B., Chen, M., Dinney, C.P., et al. (2012). Intake of red meat and heterocyclic amines, metabolic pathway genes and bladder cancer risk. *Int. J. Cancer*, 131: 1892-903.
- Lin, J., Kamat, A., Gu, J., Chen, M., Dinney, C.P., Forman, M.R., et al. (2009). Dietary intake of vegetables and fruits and the modification effects of GSTM1 and NAT2 genotypes on bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 18:2090-7.
- Liu, B., Mao, Q., Lin, Y., Zhou, F., & Xie, L. (2013). The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World journal of urology*, 31(1), 127-133.
- Liu, H., Wang, X. C., Hu, G. H., Guo, Z. F., Lai, P., Xu, L., ... & Xu, Y. F. (2015). Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 24(6), 508-516.
- Loomis, D., Guyton, K. Z., Grosse, Y., Lauby-Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V., ...& Straif, K. (2016). Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages. *Lancet Oncology*, 17(7), 877.
- Lotan, Y. (2015). Promises and challenges of fluorescence cystoscopy. *Urol. Oncol.* 33,261-4.
- Lotan, Y. (2016). Analysis of genetics to identify susceptibility to secondary malignancies in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 118,12-3.
- Lotan, Y., Elias, K., Svatek, R. S., Bagrodia, A., Nuss, G., Moran, B., & Sagalowsky, A. I. (2009). Bladder cancer screening in a high risk asymptomatic population using a point of care urine based protein tumor marker. *The Journal of urology*, 182(1), 52-58.
- Mahdavifar, N., Ghoncheh, M., Pakzad, R., Momenimovahed, Z. & Salehiniya, H. (2016). Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17,381-6.
- Malmstrom, P.U. (2008). Why has the survival of patients with bladder cancer not improved? *BJU Int.*, 101:267-9.
- Marcos-Gragera, R., Mallone, S., Kiemeny, L.A., et al. (2015). Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: Results of the populationbased study EURO CARE-5. *Eur. J. Cancer*, 51:2217-30.
- Marks, P., Soave, A., Shariat, S., Fajkovic, H., Fisch, M., Rink, M. (2016). Female with bladder cancer: what and why is there a difference? *Transl. Androl. Urol.*, 5:668-82.
- Marshall, G., Ferreccio, C., Yuan, Y., et al. (2007). Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J. Natl. Cancer Inst.*, 99:920-8.
- Masaoka, H., Matsuo, K., Sawada, N., Yamaji, T., Goto, A., Shimazu, T.& Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. (2017). Alcohol consumption and bladder cancer risk with or

without the flushing response: The Japan Public Health Center-based Prospective Study. *International journal of cancer*, 141(12), 2480-2488.

Matanoski, G.M., Elliott, E.A. (1981). Bladder cancer epidemiology. *Epidemiol. Rev.* 3:203–229.

May, M. et al.(2010). Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organisation classifications. *Eur. Urol.* 57,850-8.

Melak, D., Ferreccio, C., Kalman, D., Parra, R., Acevedo, J., Pérez, L., ...& Steinmaus, C. (2014). Arsenic methylation and lung and bladder cancer in a case-control study in northern Chile. *Toxicology and applied pharmacology*, 274(2), 225-231.

Mendez, W. M., Eftim, S., Cohen, J., Warren, I., Cowden, J., Lee, J. S., & Sams, R. (2017). Relationships between arsenic concentrations in drinking water and lung and bladder cancer incidence in US counties. *Journal of exposure science & environmental epidemiology*, 27(3), 235-243.

Merriman, R. L., & Bertram, J. S. (1979). Reversible inhibition by retinoids of 3-methylcholanthrene-induced neoplastic transformation in C3H/10T^{1/2} clone 8 cells. *Cancer Research*, 39(5), 1661-1666.

Messing, E.M. (2004). Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Cambell's urology*, 8th edn. Philadelphia: Saunders, 2004: 2737.

Mettlin, C., &Graham, S. (1979). Dietary risk factors in human bladder cancer. *American journal of epidemiology*, 110(3), 255-263.

Mhaweche-Faucelia, P., Cheney, R.T., Schwaller, J. (2006). Genetic alterations in urothelial bladder carcinoma: an updated review. *Cancer*,106:1205–16.

Michaud, D.S., Pietinen, P., Taylor, P.R., Virtanen, M., Virtamo, J., Albanes, D. (2002). Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study. *Br. J. Cancer*, 87:960-5.

Michaud, D.S., Spiegelman, D., Clinton, S.K., Rimm, E.B., Willett, W.C., Giovannucci, E.L. (1999). Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J. Natl. Cancer Inst.*, 91:605-13.

Michaud, D.S., Spiegelman, D., Clinton, S.K., Rimm, E.B., Willett, W.C., Giovannucci, E. (2000). Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am. J. Epidemiol.*, 152:1145-53.

Mitonas, G., Juvana, A., Daniil, Z., Hatzoglou, C., & Gourgoulialis, K. (2016). COPD patients' medical care and support in Greece during financial crisis. *International journal of general medicine*, 9, 401.

- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., et al. (2015). Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst. Rev.*, 4:1.
- Mondul, A.M., Weinstein, S.J., Horst, R.L., Purdue, M., Albanes, D. (2012). Serum vitamin D and risk of bladder cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 21:1222-5.
- Mondul, A.M., Weinstein, S.J., Mannisto, S., Snyder, K., Horst, R.L., Virtamo, J., et al. (2010). Serum vitamin D and risk of bladder cancer. *Cancer Res.*, 70:9218-23.
- Mostofi, F.K., Sobin, L.H., Torloni, H. (1973). Histological typing of urinary bladder tumors. International histological classification of tumors; No. 10. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 15–17.
- Nielsen, M.E., Smith, A.B., Meyer, A.M., et al. (2014). Trends in stage-specific incidence rates for urothelial carcinoma of the bladder in the United States: 1988-2006. *Cancer*, 120:86–95.
- Nomura, A.M., Lee, J., Stemmermann, G.N., Franke, A.A. (2003). Serum vitamins and the subsequent risk of bladder cancer. *J. Urol.*, 170(4 Pt 1):1146-50.
- Noon, A. P., Martinsen, J. I., Catto, J. W., & Pukkala, E. (2018). Occupation and bladder cancer phenotype: identification of workplace patterns that increase the risk of advanced disease beyond overall incidence. *European urology focus*, 4(5), 725-730.
- Noon, A.P., Pickvance, S.M., Catto, J.W. (2012). Occupational exposure to crack detection dye penetrants and the potential for bladder cancer. *Occup Environ Med.*, 69:300-1.
- Olmedo, P., Goessler, W., Tanda, S., Grau-Perez, M., Jarmul, S., Aherrera, A., & Rule, A. M. (2018). Metal concentrations in e-cigarette liquid and aerosol samples: the contribution of metallic coils. *Environmental health perspectives*, 126(2), 027010.
- Papastergiou, K., Gourgoulianis, K. (2017). Comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, and acute cardiovascular diseases. *Herz*, inpress [<https://doi.org/10.1007/s00059-017-4582-1>].
- Park, S. J., Myung, S. K., Lee, Y., & Lee, Y. J. (2017). Effects of vitamin and antioxidant supplements in prevention of bladder cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Korean medical science*, 32(4), 628-635.
- Parkin, D.M. (2006). The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int. J. Cancer*, 118:3030–44.
- Parkin, D.M. (2008). The global burden of urinary bladder cancer. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.*, 218:12–20.
- Parkin, D.M., Sitas, F., Chirenje, M., Stein, L., Abratt, R., Wabinga. H. (2008). Part I: Cancer in indigenous Africans—burden, distribution, and trends. *Lancet. Oncol.*, 9:683–92.

- Pärna, K., Pürjer, M.L., Ringmets, I., Tekkel, M. (2013). Educational differences in cigarette smoking among adult population in Estonia, 1990–2010: does the trend fit the model of tobacco epidemic? *BMC Public Health*, 14:709.
- Parrott, A.C. (1999). Does cigarette smoking cause stress? *Am. Psychol.*, 54: 817–820.
- Pashos, C.L., Botteman, M.F., Laskin, B.L., Redaelli, A. (2002). Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract.*, 10:311–22.
- Peiris, A.N., Bailey, B.A., Manning, T. (2013). Relationship of vitamin D monitoring and status to bladder cancer survival in veterans. *South Med. J.*, 106:126-30.
- Pelucchi, C. & La Vecchia, C. (2009). Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur. J. Cancer Prev.* 18,62-68.
- PICO Framework PubMed Health, U.S. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0029906/>.
- Piyathilake, C. (2016). Dietary factors associated with bladder cancer. *Investigative and Clinical Urology*, 57(Suppl 1), S14.
- Ploeg, M., Aben, K. K. H. & Kiemeny, L. A. (2009). The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J. Urol.* 988 27,289-93.
- Polesel, J., Bosetti, C., Di Maso, M., Montella, M., Libra, M., Garbeglio, A., ...& Serraino, D. (2014). Duration and intensity of tobacco smoking and the risk of papillary and non-papillary transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Causes & Control*, 25(9), 1151-1158.
- Primdahl, H., von der Masse, H., Sorenson, F.B., et al. (2002). Immunohistochemical study of the expression of cell cycle regulating proteins at different stages of bladder cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 128:295.
- Prokopowicz, A., Sobczak, A., Szdzuj, J., Grygoyć, K., & Kośmider, L. (2020). Metal Concentration Assessment in the Urine of Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes: A Pilot Study. *International journal of environmental research and public health*, 17(6), 1877.
- Prokopowicz, A., Sobczak, A., Szula-Chraplewska, M., Ochota, P., Kosmider, L. (2018). Exposure to Cadmium and Lead in Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob. Res.*, 21, 1198–1205.
- Purdue, M.P., Hutchings, S.J., Rushton, L., Silverman, D.T. (2015). The proportion of cancer attributable to occupational exposures. *Ann. Epidemiol.*, 25:188–92.
- Rachiotis, G., Barbouni, A., Basagiannis, A., Katsioulis, A., Kostikas, K., Mouchtouri, V., ...& Hadjichristodoulou, C. S. (2020). Prevalence and determinants of current cigarette smoking and

secondhand smoking among Greek adolescents: The Global Youth Tobacco Survey (GYTS) 2013 study. *BMJ open*, 10(2), e034760.

Rachiotis, G., Barbouni, A., Katsioulis, A., Antoniadou, E., Kostikas, K., Merakou, K., ...& Hadjichristodoulou, C. (2017). Prevalence and determinants of current and secondhand smoking in Greece: results from the Global Adult Tobacco Survey (GATS) study. *BMJ open*, 7(1).

Ramirez, D., Gupta, A., Canter, D., Harrow, B., Dobbs, R. W., Kucherov, V., ...& Messing, E. M. (2016). Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU international*, 117(5), 783-786.

Regidor, E., Gutierrez-Fisac, J.L., de IS, I., Fernandez, E. (2010). Trends in principal cancer risk factors in Spain. *Ann. Oncol.*, 21(Suppl 3), iii37-42.

Reumann, M. K., Schaefer, J., Titz, B., Aspera-Werz, R. H., Wong, E. T., Szostak, J., ...& Kuczaj, A. (2020). E-vapor aerosols do not compromise bone integrity relative to cigarette smoke after 6-month inhalation in an ApoE^{-/-} mouse model. *Arch Toxicol.* <https://doi.org/10.1007/s0020>, 4-020.

Richards, K. A., Ham, S., Cohn, J. A. & Steinberg, G. D. (2016). Urinary tract infection-like symptom is associated with worse bladder cancer outcomes in the Medicare population: Implications for sex disparities. *Int. J. Urol.* 23,42-7.

Ronco, A. L., Mendilaharsu, M., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., & De Stefani, E. (2014). Meat consumption, animal products, and the risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguayan men. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(14), 5805-9.

Ros, M. M., Bas Bueno-de-Mesquita, H. B., Büchner, F. L., Aben, K. K., Kampman, E., Egevad, L., ... & Kaaks, R. (2011). Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International journal of cancer*, 128(11), 2695-2708.

Ros, M. M., Bueno-de-Mesquita, H. B., Kampman, E., Aben, K. K., Büchner, F. L., Jansen, E. H., ... & Roswall, N. (2012). Plasma carotenoids and vitamin C concentrations and risk of urothelial cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 96(4), 902-910.

Ros, M.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., Kampman, E., Büchner, F.L., Aben, K.K., Egevad, L., et al. (2012). Fruit and vegetable consumption and risk of aggressive and non-aggressive urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur. J. Cancer*, 48:3267-77.

Ross, R.K., Jones, P.A., Yu, M.C. (1996). Bladder cancer epidemiology and pathogenesis. *Semin. Oncol.*, 23:536-545.

- Royal College of Physicians. (2016). *Nicotine without Smoke: Tobacco Harm Reduction*; RCP: London, UK.
- Rushton, L., Bagga, S., Bevan, R., et al. (2010). Occupation and cancer in Britain. *Br J Cancer*, 102:1428-37.
- Rushton, L., Hutchings, S.J., Fortunato, L., et al. (2012). Occupational cancer burden in Great Britain. *Br. J. Cancer*, 107(Suppl 1):S3–7.
- Saint-Jacques, N., Parker, L., Brown, P., & Dummer, T. J. (2014). Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environmental health*, 13(1), 44.
- Samanic, C., Kogevinas, M., Dosemeci, M., Malats, N., Real, F.X., Garcia Closas, M., et al. (2006). Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 15:1348–54.
- Sanli, O., Dobruch, J., Knowles, M. A., Burger, M., Alemozaffar, M., Nielsen, M. E., & Lotan, Y. (2017). Bladder cancer. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-19.
- Santos, L.L., Amaro, T., Pereira, S.A., et al. (2003). Expression of cell cycle regulatory proteins and their prognostic value in superficial low-grade urothelial cell carcinoma of the bladder. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 29:74–80.
- Schottenfeld, D., & Fraumeni Jr, J. F. (Eds.). (2006). *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press.
- Schottenfeld, D., Fraumeni, J.F. (1996). *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press, New York, Oxford.
- Schwaibold, H.E., Sivalingam, S., May, F., et al. (2006). The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer. *BJU Int.*, 97:1199–201.
- Scosyrev, E., Trivedi, D., Messing, E. (2010). Female bladder cancer: incidence, treatment, and outcome. *Curr. Opin. Urol.*, 20:404–8.
- Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V., & Coglianò, V. (2009). A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet. Oncology*, 10(11), 1033.
- Sgambato, A., Migaldi, M., Faraglia, B., De Aloysio, G., Ferrari, P., Ardito, R. & Trentini, G. P. (2002). Cyclin D1 expression in papillary superficial bladder cancer: its association with other cell cycle-associated proteins, cell proliferation and clinical outcome. *International journal of cancer*, 97(5), 671-678.

- Sheer, V. C., Mao, C. M., & Chen, Y. R. R. (2017). Focus group findings of smoking onset among male youth in China. *Substance Use & Misuse*, 52(7), 866-874.
- Shinohara, N., Koyanagim T. (2002). Ras signal transduction in carcinogenesis and progression of bladder cancer: molecular target for treatment? *Urol Res.*,30:273–81.
- Shirai, T., et al. (1995). The etiology of bladder cancer: are there any new clues or predictors of behavior? *Int. J. Urol.* 2[Suppl3]: 64–75.
- Shivappa, N., Hébert, J. R., Rosato, V., Rossi, M., Libra, M., Montella, M., ...& La Vecchia, C. (2017). Dietary inflammatory index and risk of bladder cancer in a large Italian case-control study. *Urology*, 100, 84-89.
- Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. (2016). Cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 66,7-30.
- Siegel, R.L., Miller, K.D., Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.*, 68:7–30.
- Silbernagl, S. & Despopoulos, A.(2010). *Εγχειρίδιο Φυσιολογίας. Μεταφράστηκε από Αγγλικά από μεταφραστική ομάδα των εκδόσεων. 6η έκδοση. Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη.*
- Silverman, D.T., Hartge, P., Morrison, A.S., Devesa, S.S. (1992). Epidemiology of bladder cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*, 6:1–30.
- Silverman, D.T., Morrison, A.S., Devesa, S.S. (1996). Bladder cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF (eds) *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford University Press, New York,
- Skipper, P.L., Tannenbaum, S.R., Ross, R.K., Yu, M.C. (2003). Nonsmokingrelated arylamine exposure and bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 12:503–7.
- Sleiman, M., Logue, J.M., Montesinos, V.N., et al. (2016). Emissions from electronic cigarettes: Key parameters affecting the release of harmful chemicals. *Environ. Sci. Technol.*, 50(17):9644-9651.
- Smith, N. D., Prasad, S. M., Patel, A. R., Weiner, A. B., Pariser, J. J., Razmaria, A., ... & Steinberg, G. D. (2016). Bladder cancer mortality in the United States: a geographic and temporal analysis of socioeconomic and environmental factors. *The Journal of urology*, 195(2), 290-296.
- Sobin, L. & Wittekind, C. (2009). In *TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th Edn* (eds. Sobin, L. & Wittekind, C.) 262 265 (Wiley-Blackwell, 2009).
- Steinmaus, C. M., Ferreccio, C., Romo, J. A., Yuan, Y., Cortes, S., Marshall, G., ...& Smith, A. H. (2013). Drinking water arsenic in northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 22(4), 623-630.
- Steinmaus, C.M., Nuñez, S., Smith, A.H. (2000). Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. *Am. J. Epidemiol.*, 151:693-702.

- Stern, M. C., Lin, J., Figueroa, J. D., Kelsey, K. T., Kiltie, A. E., Yuan, J. M., ... & Placidi, D. (2009). Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer. *Cancer research*, *69*(17), 6857-6864.
- Sylvester, R. J., van der Meijden, A., Witjes, J. A., Jakse, G., Nonomura, N., Cheng, C., ... & Tang, J.E., Wang, R.J., Zhong, H., Yu, B., Chen, Y. (2014). Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J. Surg. Oncol.*, *12*:130.
- Tang, L., Zirpoli, G.R., Guru, K., Moysich, K.B., Zhang, Y., Ambrosone, C.B., et al. (2008). Consumption of raw cruciferous vegetables is inversely associated with bladder cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *17*:938-44.
- Tao, L., Xiang, Y. B., Wang, R., Nelson, H. H., Gao, Y. T., Chan, K. K., ... & Yuan, J. M. (2010). Environmental tobacco smoke in relation to bladder cancer risk—the Shanghai bladder cancer study. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *19*(12), 3087-3095.
- Thomas, A. A., Wallner, L. P., Quinn, V. P., Slezak, J., Van Den Eeden, S. K., Chien, G. W., & Jacobsen, S. J. (2015). Association between cannabis use and the risk of bladder cancer: results from the California Men's Health Study. *Urology*, *85*(2), 388-393.
- Turati, F., Bosetti, C., Polesel, J., Zucchetto, A., Serraino, D., Montella, M., ...& Tavani, A. (2015). Coffee, tea, cola, and bladder cancer risk: dose and time relationships. *Urology*, *86*(6), 1179-1184.
- Turati, F., Pelucchi, C., Galeone, C., Decarli, A., & La Vecchia, C. (2014). Personal hair dye use and bladder cancer: a meta-analysis. *Annals of epidemiology*, *24*(2), 151-159.
- U.S. Department of Health, and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. (2016). E-Cigarette Use Among Youth And Young Adults: A Report of the Surgeon General — Executive Summary. (https://e-cigarettes.surgeongeneral.gov/documents/2016_SGR_Exec_Summ_508.pdf).
- Van Rhijn, B. W., Van Der Kwast, T. H., Kakiashvili, D. M., Fleshner, N. E., Van Der Aa, M. N., Alkhateeb, S., ... & Zlotta, A. R. (2010). Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer. *BJU international*, *106*(2), 206-211.
- Vecchione, A., Sevignani, C., Giarnieri, E., Zanasi, N., Ishii, H., Cesari, R., ...& Baffa, R. (2004). Inactivation of the FHIT gene favors bladder cancer development. *Clinical cancer research*, *10*(22), 7607-7612.
- Vieira, A. R., Vingeliene, S., Chan, D. S., Aune, D., Abar, L., Navarro Rosenblatt, D., ...&Norat, T. (2015). Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine*, *4*(1), 136-146.

- Villanueva, C. M., Cantor, K. P., Cordier, S., Jaakkola, J. J., King, W. D., Lynch, C. F., ... & Kogevinas, M. (2004). Disinfection byproducts and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*, 357-367.
- Vlaanderen, J., Straif, K., Ruder, A., Blair, A., Hansen, J., Lyng, E., ...& Pukkala, E. (2014). Tetrachloroethylene exposure and bladder cancer risk: a meta-analysis of dry-cleaning-worker studies. *Environmental health perspectives*, 122(7), 661-666.
- Walters, J. (2010). COPD: Diagnosis, Management and the Role of the GP. *Australian family physician*, 39(3), 100.
- Wang, W., Fan, Y., Xiong, G., & Wu, J. (2012). Nitrate in drinking water and bladder cancer: A meta-analysis. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]*, 32(6), 912-918.
- Wang, X., Lin, Y. W., Wang, S., Wu, J., Mao, Q. Q., Zheng, X. Y., & Xie, L. P. (2013). A meta-analysis of tea consumption and the risk of bladder cancer. *Urologia internationalis*, 90(1), 10-16.
- Wang, Y.-X., Chen, H.-G., Li, X.-D., Chen, Y.-J., Liu, C., Feng, W., Zeng, Q., Wang, P., Pan, A., Lu, W.-Q. (2018). Concentrations of vanadium in urine and seminal plasma in relation to semen quality parameters, spermatozoa DNA damage and serum hormone levels. *Sci. Total. Environ.*, 645, 441-448.
- Westhoff, E., de Oliveira-Neumayer, J. M., Aben, K. K., Vrieling, A., & Kiemeny, L. A. (2016). Low awareness of risk factors among bladder cancer survivors: New evidence and a literature overview. *European Journal of Cancer*, 60, 136-145.
- WHO. (2014). Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDS) [Online]. Decision by WHO, Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control, Seventh session, FCTC/COP/6(9), 2014.
- WHO. (2016). World Health Statistics. Monitoring health for the SDGs [online].
- World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, (1997). Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Banta Book Group, Menasha.
- World Health Organisation. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, Country profile: Malawi Web site: http://www.who.int/tobacco/surveillance/policy/country_profile/mwi.pdf.
- Wu, J. W., Cross, A. J., Baris, D., Ward, M. H., Karagas, M. R., Johnson, A., ...& Rothman, N. (2012). Dietary intake of meat, fruits, vegetables, and selective micronutrients and risk of bladder cancer in the New England region of the United States. *British journal of cancer*, 106(11), 1891-1898.
- Wu, S., Li, F., Huang, X., Hua, Q., Huang, T., Liu, Z., ...& Shi, Y. (2013). The association of tea consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 22(1), 128.

- Wu, W., Tong, Y., Zhao, Q., Yu, G., Wei, X., Lu, Q. (2015). Coffee consumption and bladder cancer: a metaanalysis of observational studies. *Scientific reports*, 5:9051.
- Zaitso, M., Nakamura, F., Toyokawa, S., Tonooka, A., Takeuchi, T., Homma, Y., & Kobayashi, Y. (2016). Risk of alcohol consumption in bladder cancer: case-control study from a nationwide inpatient database in Japan. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 239(1), 9-15.
- Zavras, D., Naoum, P., Athanasakis, K., Kyriopoulos, J., & Pavi, E. (2018). Socioeconomic determinants of smoking in Greece. In *Value in Health* (Vol. 21, pp. S417-S417). STE 800, 230 PARK AVE, NEW YORK, NY 10169 USA: ELSEVIER SCIENCE INC.
- Zeegers, M. P., Kellen, E., Buntinx, F., & van den Brandt, P. A. (2004). The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World journal of urology*, 21(6), 392-401.
- Zeegers, M.P., Tan, F.E., Dorant, E., van Den Brandt, P.A. (2000). The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*, 89:630–639.
- Zhang, H., Wen, X., Zhang, Y., Wei, X., & Liu, T. (2015). Vitamin D deficiency and increased risk of bladder carcinoma: a meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 37(5), 1686-1692.
- Zhang, Y. F., Xu, Q., Lu, J., Wang, P., Zhang, H. W., Zhou, L., ...& Zhou, Y. H. (2015). Tea consumption and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 24(4), 353-362.
- Zhao, D., Navas-Acien, A., Ilievski, V., Slavkovich, V., Olmedo, P., Adria-Mora, B.& Hilpert, M. (2019). Metal concentrations in electronic cigarette aerosol: effect of open-system and closed-system devices and power settings. *Environmental research*, 174, 125-134.
- Zhu, Z., Zhang, X., Shen, Z., Zhong, S., Wang, X., Lu, Y., & Xu, C. (2013). Diabetes Mellitus and Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *PLoS ONE*, 8(2), e56662.