



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



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ»**

ΧΑΜΑΪΔΗ ΜΠΑΚΟΛΑ

Τεχνολόγος Ακτινολόγος Ακτινοθεραπείας

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΠΗ

Αναστάσιος Καρατζάς, Επίκουρος Καθηγητής Ουρολογίας Παν. Θεσσαλίας,

Επιβλέπων Καθηγητής

Ανδρέας Καψωριτάκης, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Παν. Θεσσαλίας

Ευθύμιος Δαρδιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας Παν. Θεσσαλίας

Λάρισα, 2019



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



‘The role of dietary in pathogenesis of bladder cancer’

Πίνακας Περιεχομένων

Πρόλογος.....	4
Ευχαριστίες.....	5
Περίληψη.....	6
Abstract	8
Γενικό Μέρος.....	9
Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο Πρώτο	10
Ουροποιητικό σύστημα	10
Νεφροί.....	10
Ουρητήρες	11
Ουροδόχος κύστη.....	11
Ουρήθρα	12
Φυσιολογία ουροποιητικού συστήματος.....	14
Μηχανισμός παραγωγής ούρων – Ούρα	16
Κεφάλαιο Δεύτερο	17
Καρκίνος.....	17
Καρκίνος ουροδόχου κύστης - Επιδημιολογία.....	18
Παθοφυσιολογία	20
Σταδιοποίηση καρκίνου ουροδόχου κύστης.....	23
Κλινική εικόνα καρκίνου ουροδόχου κύστης.....	27
Αιτιολογία.....	33
Κεφάλαιο Τρίτο	37
Διατροφή και καρκινογένεση	37
Συμπεράσματα	45
Βιβλιογραφία	48

Πρόλογος

Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης μπορεί να μειωθεί αν η διατροφή μας είναι πλούσια σε καρότα, σελήνιο, φυλλώδη πράσινα λαχανικά και φρούτα. Ο κίνδυνος αυτός, αυξάνει όταν η διατροφή του ανθρώπου περιλαμβάνει μεγάλη κατανάλωση από χοιρινό κρέας και επεξεργασμένου, ψητού κρέατος, λίπους, σόγιας, καφέ και τσαγιού ματέ. Παρόλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί ακόμη οριστικές κλινικές δοκιμές για την παθογένεση αυτού του είδους καρκίνου, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πρόωθησης παρεμβάσεων υγιεινού τρόπου ζωής που βασίζονται σε διατροφικούς παράγοντες με αυξημένη λήψη λαχανικών και φρούτων, μείωση της κατανάλωσης κρέατος και του λίπους στη φροντίδα ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Στο γενικό μέρος καταγράφονται όλες οι γενικές γνώσεις που είναι απαραίτητες για την ολοκληρωμένη κατανόηση του θέματος, όπως η ανατομία και η φυσιολογία του ουροποιητικού συστήματος, η διαγνωστική προσέγγιση, η διάγνωση και η σταδιοποίηση της νόσου.

Επιπλέον γίνεται εκτενής αναφορά στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης καθώς και στις διατροφικές συνήθειες που επιβαρύνουν ή προστατεύουν από τη νόσο.

Η διπλωματική αυτή εργασία, έχει ως σκοπό να καταγραφούν και να αναλυθούν οι διατροφικές συνήθειες που αυξάνουν ή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια της απόκτησης του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης ‘ Η Διατροφή στην Υγεία και στη Νόσο’ από το τμήμα της Ιατρικής σχολής Λάρισας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτής της εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή αυτής της διπλωματικής εργασίας, κ. Αναστάσιο Καρατζά για την πολύτιμη καθοδήγηση, εκτίμηση και εμπιστοσύνη που μου έδειξε.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές Ανδρέα Καψωριτάκη και Ευθύμιο Δαρδιώτη που δέχθηκαν να είναι μέλη της τριμελούς αξιολόγησης αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στον κ. Βησσαρίων Ι. Μπακάλη για την καθοριστική του βοήθεια, ο οποίος στάθηκε σημαντικός αρωγός στην προσπάθεια μου και με στήριξε σε κάθε φάση της πορείας μου τόσο ως συμβουλάτορας μου για την εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας όσο και ως άνθρωπός μου. (SITN)

Τέλος θα ήταν παράλειψη μου να μην ευχαριστήσω όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος καθώς και τη κα. Νάντια Κουλιοπούλου που πάντα βρισκόταν στο πλευρό όλων των σπουδαστών.

Περίληψη

Εισαγωγή: Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος επηρεάζει συνολικά τη ζωή του ασθενή και του περιβάλλοντός του. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ‘Υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, νοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς η απουσία νόσου ή αναπηρίας’. Από την άλλη μεριά ο ρόλος της διατροφής στη σωματική, νοητική, ψυχική και κοινωνική ανάπτυξη και εξέλιξη του ανθρώπου είναι καθοριστικός. Η εξασφάλιση μιας υγιεινής, επαρκούς και ασφαλούς διατροφής καθ’ όλη τη διάρκεια της ζωής του μπορεί να συμβάλλει στην επίτευξη της μέγιστης σωματικής και νοητικής ανάπτυξης. Έτσι γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι ο καρκίνος και η διατροφή έχουν άμεση επίδραση σε όλους αυτούς τους τομείς και μπορεί να είναι και αλληλεξαρτώμενοι. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι 6^{ος} για τους άνδρες και 19^{ος} για τις γυναίκες. Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος μετά τον καρκίνο του προστάτη στους άνδρες και αποτελεί περίπου το 2% των κακοήθων όγκων του ανθρώπου. Εμφανίζεται στην έκτη με έβδομη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου και προσβάλλει κατά τρεις φορές περισσότερο τον άντρα από ότι τη γυναίκα. Η διαφορά αυτή των δυο φύλων αποδίδεται σε διαφορές στη συχνότητα του καπνίσματος ή την επαγγελματική έκθεση αλλά φαίνεται να εμπλέκονται και διατροφικοί παράγοντες με την Μεσογειακή διαίτα να δρα προστατευτικά.

Σκοπός: Σκοπός αυτής της διπλωματικής έρευνας είναι η συσχέτιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με τη διατροφή. Συγκεκριμένα σε αυτήν την εργασία θα μελετηθεί αν μπορεί να προληφθεί η εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με συγκεκριμένες διατροφικές συστάσεις ή αν μπορεί να συμβάλλει στην παθογένεσή του.

Μεθοδολογία: Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε ένα σχετικά μεγάλο αριθμό εργαλείων, τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη μελέτη του ρόλου της διατροφής στην παθογένεση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επίσης περιλαμβάνει ερευνητικά άρθρα από τις διεθνείς βάσεις δεδομένων ‘PubMed, Scopus, google scholar’.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας είναι να κατανοηθεί πλήρως ο ρόλος της διατροφής στην παθογένεση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης έτσι ώστε με τις κατάλληλες διατροφικές συστάσεις να μπορεί ο κάθε άνθρωπος να αμυνθεί απέναντι στη νόσο.

Συμπεράσματα: Η Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Έτσι αυτή δε σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.

Εκτενέστερες μελέτες θα πρέπει ωστόσο να πραγματοποιηθούν για να καταλήξουμε σε ασφαλή αποτελέσματα.

Λέξεις κλειδιά: διατροφή, καρκίνος ουροδόχου κύστης, τροφή, προστασία έναντι του καρκίνου.

Abstract

Introduction: Cancer as a chronic disease affects overall the patient's life and their environment. According to the WHO 'Health is a state of complete physical, mental and social well-being, not just the absence of disease or disability'. On the other hand, the role of nutrition in the physical, mental and social development and evolution of man is decisive. Ensuring a healthy, adequate and safe diet throughout its lifetime can help maximize physical and mental development. This makes it easy to see that cancer and nutrition have a direct impact on all these areas and can also be interdependent. Bladder cancer is 6th for men and 19th for women. It is the second most frequent cancer of the urinary system after prostate cancer in men and accounts for about 2% of malignant human tumors. It occurs in the sixth to seventh decades of man's life and affects three times more than a woman. This gender difference is attributable to differences in smoking frequency or occupational exposure, but dietary factors are also involved with the Mediterranean Diet acting protectively.

Purpose: The purpose of this diplomatic research is to relate bladder cancer to diet. In particular, this study will examine whether bladder cancer can be prevented from developing specific dietary recommendations or whether it can contribute to its pathogenesis.

Methods: The review of the literature has highlighted a relatively large number of tools that could be used to study the role of nutrition in the pathogenesis of bladder cancer. It also includes research articles from the international databases 'PubMed, Scopus, google scholar'

Results: The results of this work are to fully understand the role of nutrition in the pathogenesis of bladder cancer so that with appropriate nutritional recommendations each person can defend themselves against the disease.

Conclusions: The Mediterranean diet appears to be protective against bladder cancer. This is not related to an increased incidence of bladder cancer.

Extensive studies, however, should be carried out to produce safe results

Keywords: nutrition, diet, bladder cancer, food, prevention of cancer.

Εισαγωγή

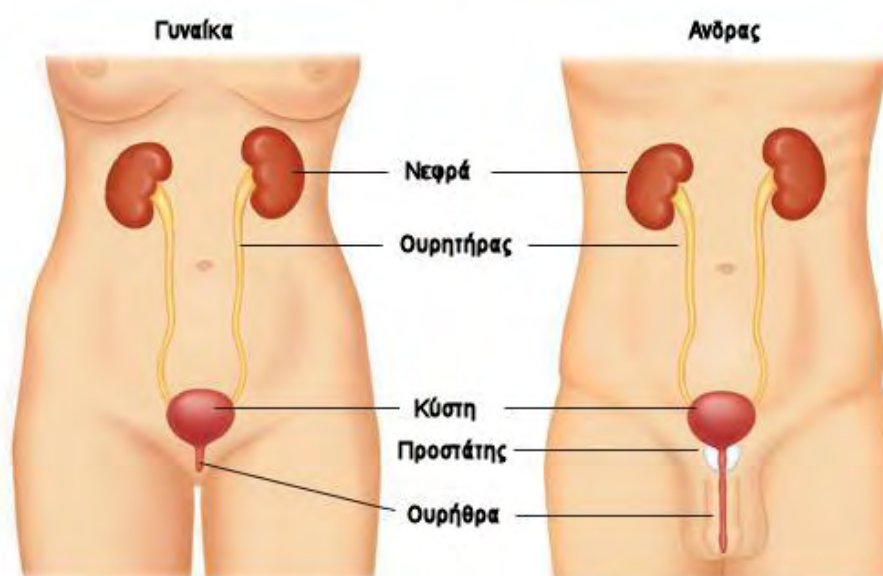
Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος επηρεάζει συνολικά τη ζωή του ασθενή και του περιβάλλοντός του. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, 'Υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, νοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς η απουσία νόσου ή αναπηρίας'. Από την άλλη μεριά ο ρόλος της διατροφής στη σωματική, νοητική, ψυχική και κοινωνική ανάπτυξη και εξέλιξη του ανθρώπου είναι καθοριστικός. Η εξασφάλιση μιας υγιεινής, επαρκούς και ασφαλούς διατροφής καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του μπορεί να συμβάλλει στην επίτευξη της μέγιστης σωματικής και νοητικής ανάπτυξης. Έτσι γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι ο καρκίνος και η διατροφή έχουν άμεση επίδραση σε όλους αυτούς τους τομείς και μπορεί να είναι και αλληλεξαρτώμενοι.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι 6^{ος} για τους άνδρες και 19^{ος} για τις γυναίκες. Είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καρκίνος του ουροποιητικού συστήματος μετά τον καρκίνο του προστάτη στους άνδρες και αποτελεί περίπου το 2% των κακοήθων όγκων του ανθρώπου. Εμφανίζεται στην έκτη με έβδομη δεκαετία της ζωής του ανθρώπου και προσβάλλει κατά τρεις φορές περισσότερο τον άντρα από ότι τη γυναίκα. Η διαφορά αυτή των δυο φύλων αποδίδεται σε διαφορές στη συχνότητα του καπνίσματος ή την επαγγελματική έκθεση αλλά φαίνεται να εμπλέκονται και διατροφικοί παράγοντες με την Μεσογειακή δίαιτα να δρα προστατευτικά.

Κεφάλαιο Πρώτο

Ουροποιητικό σύστημα

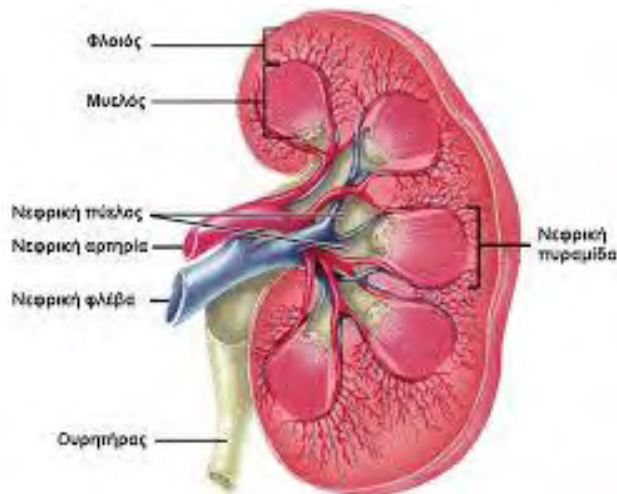
Το ουροποιητικό σύστημα είναι το σύστημα παραγωγής και απέκκρισης ούρων από τον οργανισμό και ως εκ τούτου, βασικός παράγοντας ρύθμισης των ηλεκτρολυτών και διατήρησης της οξεοβασικής ισορροπίας του οργανισμού. Αποτελείται από τους νεφρούς, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. (εικόνα 1)



Εικόνα 1: Ουροποιητικό σύστημα γυναικός και ανδρός

Νεφροί

Οι δυο νεφροί βρίσκονται στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο, εκατέρωθεν της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο ύψος των τριών πρώτων οσφυϊκών σπονδύλων, ακριβώς κάτω από το διάφραγμα. Ο δεξιός νεφρός βρίσκεται μισό σπόνδυλο πιο χαμηλά από τον αριστερό νεφρό γιατί πιέζεται από το δεξιό λοβό του ήπατος. Η θέση των νεφρών μπορεί να επηρεαστεί από τη στάση του ατόμου και από τις αναπνευστικές κινήσεις. Κατά τη βαθιά εισπνοή και την ορθοστασία οι νεφροί μετατοπίζονται προς τα κάτω. Κάθε νεφρός περιβάλλεται από ισχυρή εξωτερική κάψα και καλύπτεται από συνδετικό και λιπώδη ιστό που τον προστατεύουν από κακώσεις, (εικόνα 2). Έχουν σχήμα φασολιού και μήκος περίπου 12 εκ., πλάτος 6 εκ. και πάχος 4 εκ.. Καθένα από αυτά ζυγίζει περίπου 150 γρ.. Ρόλος τους είναι να φιλτράρουν το αίμα και να απαλλάξουν τον οργανισμό από τοξίνες και ουσίες που είναι επιβλαβείς για αυτόν. Η αποβολή των τοξινών αυτών γίνεται μέσω των ούρων.



Εικόνα 2: Στεφανιαία απεικόνιση αριστερού νεφρού

Ουρητήρες

Οι ουρητήρες βρίσκονται πίσω από το περιτόναιο, στο κοιλιακό μέρος της διαδρομής τους πάνω από τον ψοϊτή μυ και στο πυελικό μέρος πάνω από στον ανελκτήρα μυ του πρωκτού. Πρόκειται για σωλήνες μήκους 30 εκ. με διάμετρο 2-3 χιλ.. Στις γυναίκες οι ουρητήρες περνούν κοντά από τις ωοθήκες και τους κώδωνες των σαλπίγγων. Πρόκειται για μυώδεις σωλήνες με παχύ τοίχωμα και στενό αυλό. Ο ρόλος τους είναι να μεταφέρουν τα ούρα από τους νεφρούς στην ουροδόχο κύστη.

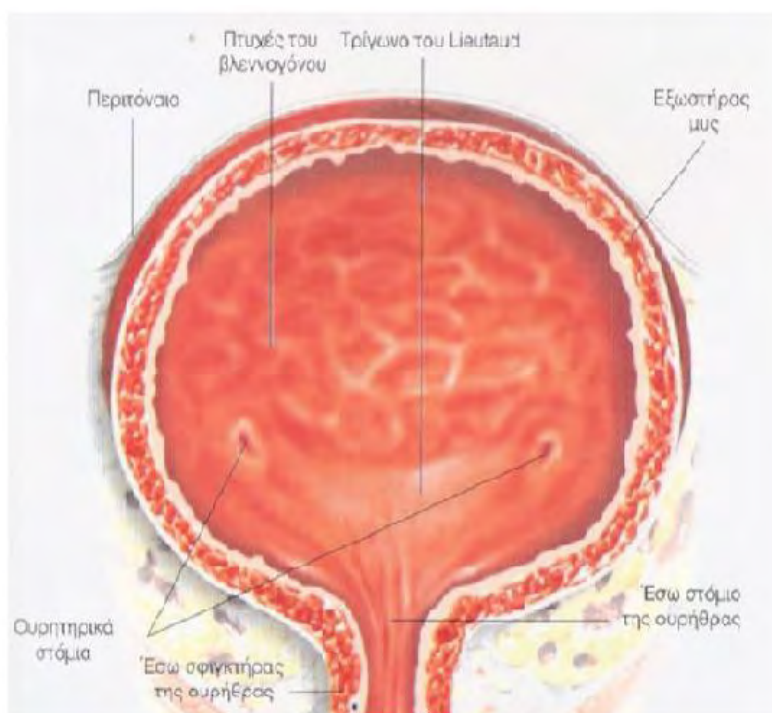
Ουροδόχος κύστη

Η ουροδόχος κύστη βρίσκεται πίσω από την ηβική σύμφυση και εντοπίζεται στην ελάσσονα πύελο. Πιο συγκεκριμένα στους ενήλικες όταν είναι κενή βρίσκεται μέσα στην ελάσσονα πύελο, πίσω και πάνω από τα ηβικά οστά και έχει σχήμα τριγωνικού πετάλου, ενώ όταν είναι γεμάτη στην μείζονα πύελο και έχει ωοδές σχήμα. Αντίθετα στα παιδιά και μέχρι την εφηβεία που κατέρχεται στην ελάσσονα πύελο, βρίσκεται όταν είναι κενή στο κύτος της κοιλίας. Πρόκειται για ένα κοίλο, μυϊκό όργανο, το μέγεθος της οποίας ποικίλει ανάλογα με τον όγκο των ούρων που εμπεριέχει. Ρόλος της είναι να αποθηκεύει τα ούρα και να τα εξωθεί προς την ουρήθρα.

Η κύστη στηρίζεται σε αυτή τη θέση κυρίως λόγω του πυελικού εδάφους (και του προστάτη αδένος στους άνδρες), αλλά και από άλλες ανατομικές δομές όπως είναι: το περιτόναιο, οι ομφαλοκυστικοί σύνδεσμοι, οι ηβοκυστικοί σύνδεσμοι, η προκυστική περιτονία, οι ουρητήρες και τα αγγεία που την αιματώνουν.

Η ουροδόχος κύστη αποτελείται από δυο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, και δυο πλάγια χείλη, το δεξιό και το αριστερό.

Χωρίζεται επίσης σε τρία μέρη, την κορυφή προς τα επάνω, το σώμα στη μέση και τον πυθμένα προς τα κάτω. Το όριο μεταξύ του σώματος και του πυθμένα της ουροδόχου κύστης, δημιουργεί τα δυο σημεία εισόδου των ουρητήρων σε αυτήν (εικόνα 3).



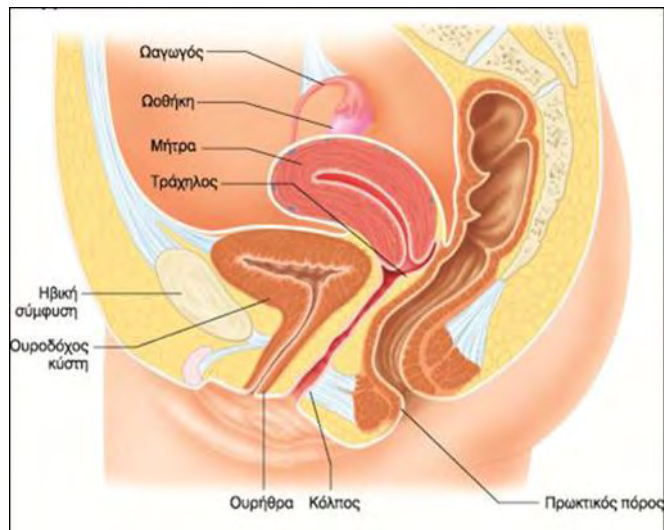
Εικόνα 3: Ανατομία ουροδόχου κύστεως

Ο πυθμένας της κύστης είναι λείος, στο όριο του υπάρχει ένα εγκάρσιο όγκωμα που ενώνει τις εκβολές των δυο ουρητήρων (ουρητικό όγκωμα). Πίσω από το όγκωμα αυτό υπάρχει ο οπισθοουρητηρικός βόθρος και μπροστά το κυστικό τρίγωνο στην κορυφή του οποίου είναι το έσω στόμιο της ουρήθρας.

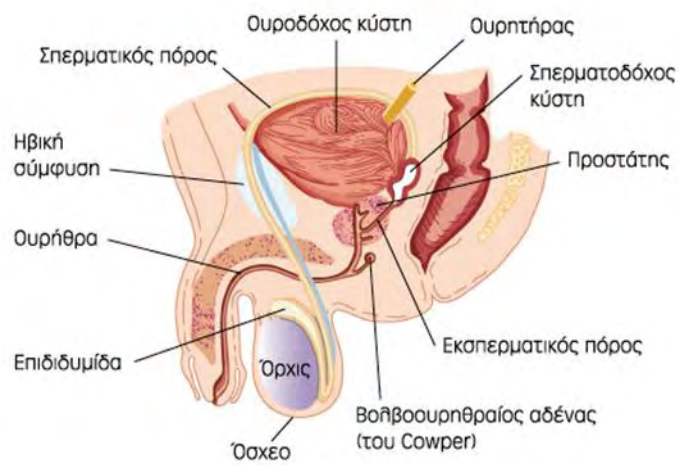
Ουρήθρα

Η ουρήθρα ξεκινά στη βάση της ουροδόχου κύστης και τερματίζει με ένα στόμιο στο περίνεο. Το όργανο αυτό διαφέρει σημαντικά σε γυναίκα και άνδρα.

Η γυναικεία ουρήθρα αποτελείται από ένα βραχύ μυϊκό σωλήνα μήκους περίπου 3 εκ., ο οποίος επενδύεται από βλεννογόνο (εικόνα 4). Αντίθετα η ανδρική ουρήθρα αποτελείται από ένα μακρύ μυϊκό σωλήνα μήκους 15-20εκ., από τον οποίο εξέρχονται τα ούρα περνώντας από το έξω στόμιο του, στην κορυφή της βαλάνου του πέους (εικόνα 5) . Από την ουρήθρα επίσης περνάει και το σπέρμα. Επιπλέον λόγω του ότι η γυναικεία ουρήθρα είναι βραχύτερη όπως αναφέρθηκε παραπάνω σε σχέση με του άνδρα, παθογόνοι μικροοργανισμοί μπορούν να εισέλθουν ευκολότερα στην κύστη της και να προκαλέσουν λοίμωξη του ουροποιητικού.



Εικόνα 3 : Ανατομία γυναίκας ⁽¹⁾



Εικόνα 4 : Ανατομία άντρα ⁽²⁾

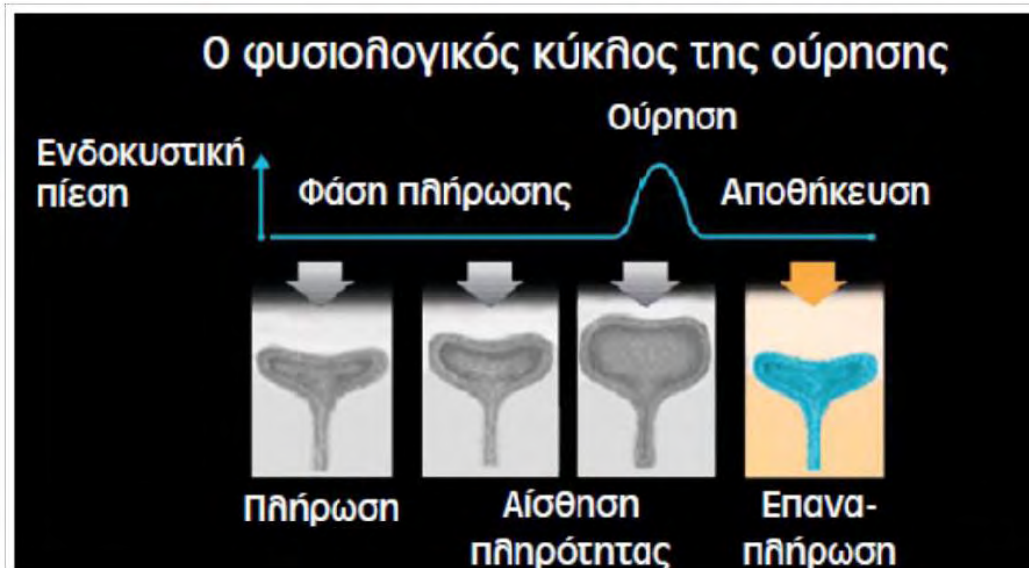
Φυσιολογία ουροποιητικού συστήματος

Το ουροποιητικό σύστημα αποτελείται από δυο τμήματα, το εκκριτικό και το αποχετευτικό. Το εκκριτικό τμήμα αποτελείται από τους νεφρούς ενώ το αποχετευτικό από τους νεφρικούς κάλυκες, τις δυο νεφρικές πυέλους, τους ουρητήρες, την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα. ⁽³⁾

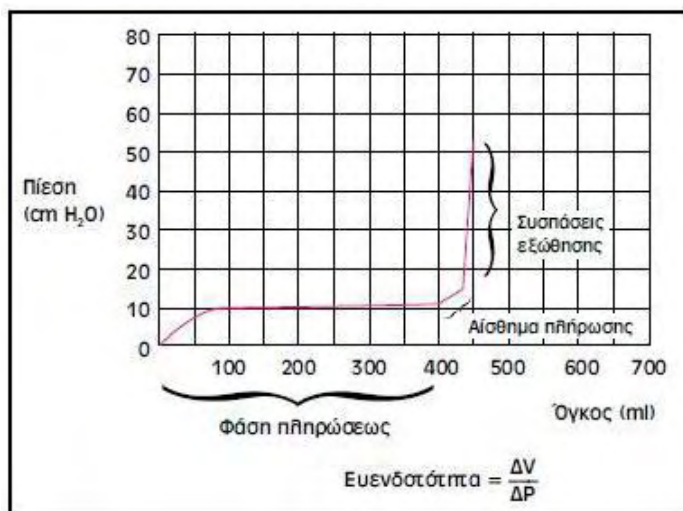
Ο κύριος ρόλος του ουροποιητικού συστήματος είναι η παραγωγή ούρων, η αποβολή τους και η διατήρηση του ισοζυγίου νερού και ηλεκτρολυτών συμβάλλοντας στην ομοιόσταση του οργανισμού. ⁽⁴⁾

Η κύρια λειτουργία του νεφρού είναι η κάθαρση του πλάσματος του αίματος από βλαβερές ουσίες. Συγκεκριμένα αυτή επιτυγχάνεται από τη διήθηση του νερού και των διαλυμένων μέσα σε αυτό ουσιών από το αρτηριακό αίμα που περιέχεται στο αγγειώδες σπείραμα στα ουροφόρα σωληνάρια, καθώς και με την επαναρρόφιση των χρήσιμων ουσιών από τα ουροφόρα σωληνάρια στα περισωληναριακά τριχοειδή. Αυτός ο μηχανισμός βασίζεται στις διαφορές πίεσης μεταξύ αγγειώδους σπειράματος, ουροφόρων σωληνάρων και περισωληναριακών τριχοειδών. Οι βλαβερές ουσίες είναι προϊόντα του μεταβολισμού όπως η ουρία, η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ και τα ουρικά άλατα. ⁽³⁾

Από την άλλη μεριά η ουροδόχος κύστη είναι υπεύθυνη για την προσωρινή αποθήκευση των ούρων και την αποβολή τους. Αυτή έχει χωρητικότητα περίπου στα 750 ml.. Στους περισσότερους ανθρώπους, όταν μαζευτούν στην κύστη 200-300 γρ. ούρων προκαλείται το αίσθημα έπειξης προς ούρηση, δηλαδή έχουν την ανάγκη να ουρήσουν. Στην πραγματικότητα αυτή η ανάγκη εξαρτάται από την πίεση που ασκούν τα ούρα στα τοιχώματα της κύστης. Εάν η ουροδόχος κύστη δεν αδειάσει, τα τοιχώματά της διατείνονται έτσι ώστε να περιοριστεί η πίεση από τα ούρα. Η επιθυμία για ούρηση σταματά προσωρινά για κάποιο χρονικό διάστημα, μέχρι να επέλθει η πλήρωση της ουροδόχου κύστεως και η επιθυμία για κένωση των ούρων να γίνει αφόρητη. ⁽³⁾ (εικόνα 5,6)



Εικόνα 5: Ο φυσιολογικός κύκλος της ούρησης



Εικόνα 6: Κυστεομανομέτρηση

Τα τοιχώματα της ουροδόχου κύστεως της γυναίκας διατείνονται περισσότερο από ότι του άνδρα. Γι' αυτό το λόγο η συχνότητα της ούρησης της γυναίκας είναι μικρότερη και η καθυστέρηση της ούρησης μεγαλύτερη, σε αντίθεση με του άνδρα. ⁽³⁾

Η ελαστικότητα της ουροδόχου κύστης οφείλεται στην κατασκευή των τοιχωμάτων της. Από μέσα προς τα έξω τα τοιχώματά της αποτελούνται από το βλεννογόνο και το μυϊκό χιτώνα.

Ο βλεννογόνος καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια της κύστης και βρίσκεται σε άμεση επαφή με τα ούρα. Επιπλέον αυτός παρουσιάζει εσωτερικά, πτυχές όταν είναι κενή ούρων, οι οποίες εξαφανίζονται όμως όταν αυτή είναι πλήρης, και εμφανίζονται επιμήκης ακρολοφίες που δίνουν στην εσωτερική επιφάνεια του οργάνου δικτυωτή ή κτενοειδή όψη. ⁽³⁾

Ο μυϊκός χιτώνας της ουροδόχου κύστεως αποτελείται από τρία στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων που διασταυρώνονται προς διάφορες κατευθύνσεις. Έτσι σχηματίζουν ένα μυϊκό πλέγμα το οποίο επιτρέπει στην κύστη να διατείνεται όταν γεμίζει και να χαλαρώνει όταν αδειάζει. ⁽³⁾

Η αιμάτωση της ουροδόχου κύστης γίνεται από την άνω και κάτω κυστική αρτηρία και νευρώνεται από το κυστικό πλέγμα, το οποίο αποτελείται από συμπαθητικές και παρασυμπαθητικές ίνες. ⁽³⁾

Μηχανισμός παραγωγής ούρων – Ούρα

Ο μηχανισμός παραγωγής ούρων πραγματοποιείται μέσω της διήθησης μεγάλης ποσότητας πλάσματος από τη σπειραματική μεμβράνη στα ουροφόρα σωληνάρια και με την επαναρρόφηση ηλεκτρολυτών και νερού από τα ουροφόρα σωληνάρια προς το αίμα. ⁽⁵⁾

Το τελικό προϊόν λειτουργίας των νεφρών είναι τα ούρα. Στα ούρα εμπεριέχονται προϊόντα μεταβολισμού οργανικά και ανόργανα που είναι άχρηστα και επιβλαβή για τον οργανισμό όπως είναι η ουρία, η κρεατινίνη, το ουρικό οξύ, το γαλακτικό οξύ και διάφορα άλλα οργανικά άλατα. Επίσης σε μικρές ποσότητες στα ούρα εμπεριέχονται λευκώματα, οξαλικό οξύ, γαλακτικό οξύ και ουροχολίνη, η οποία δίνει το κίτρινο χρώμα στα ούρα. ⁽³⁾

Τα ανόργανα άλατα που υπάρχουν στα ούρα είναι το νάτριο, το χλώριο, το μαγνήσιο, το κάλιο, το αμμώνιο, τα θειικά και φωσφορικά ιόντα. ⁽³⁾

Η σύσταση και η ποσότητα των ούρων επηρεάζονται από πολλούς και διάφορους παράγοντες όπως είναι το διαιτολόγιο, η προσβαλλόμενη ποσότητα υγρών και η εφίδρωση.

Κεφάλαιο Δεύτερο

Καρκίνος

Ο καρκίνος ως χρόνια νόσος επηρεάζει συνολικά τη ζωή του ανθρώπου και του περιβάλλοντος του. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, «Υγεία είναι μια κατάσταση πλήρους σωματικής, νοητικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλώς μια απουσία νόσου ή αναπηρίας». Ο καρκίνος αποτελεί τόσο στην Ελλάδα όσο και παγκοσμίως τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου (24,4%) , μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα (29,4%).

Μέσα στα χρόνια και μετά από πολλές μελέτες για τον καρκίνο, έχει δημιουργηθεί μια σύνθετη και πλούσια γκάμα γνώσεων που αποκαλύπτουν ότι ο καρκίνος δημιουργεί δυναμικές αλλαγές στο γονιδίωμα του ανθρώπου, προκαλώντας έτσι μεταλλάξεις στο DNA.

Επιπλέον ο καρκίνος αποτελεί ένα φαινόμενο ανισοτήτων στον κόσμο. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ένας στους τρεις κατοίκους του πλανήτη θα νοσήσει από αυτή την ασθένεια σε κάποια φάση της ζωής του. Μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικιακή φάση και αφορά όλους τους ανθρώπους ανεξαρτήτως οικονομικούς, κοινωνικούς, φυλετικούς λόγους κ.α..

Περίπου έντεκα εκατομμύρια νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται στον κόσμο. Αυτός ο αριθμός των περιπτώσεων εκτιμάται ότι θα ανέρθει στα δεκαέξι εκατομμύρια μέχρι το τέλος του 2020.

Για τους άνδρες οι τρεις πρώτες μορφές καρκίνου που είναι πιο συχνές είναι του προστάτη, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου. Ενώ στις γυναίκες, πρώτη πιο συχνή μορφή καρκίνου είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, έπειτα του πνεύμονα και στη συνέχεια του παχέος εντέρου.

Η θνησιμότητα από τον καρκίνο παρουσιάζει διαφορές ανά την Ελλάδα. Για τις πιο συχνές κακοήθειες παρατηρείται μεγαλύτερος επιπολασμός στο βορρά σε σχέση με το νότο. ⁽⁶⁾ Όλα αυτά μαζί με την αύξηση της συχνότητας των παραγόντων κινδύνου που οφείλονται στην ανάπτυξη του καρκίνου, όπως είναι το κάπνισμα, το αλκοόλ, οι ανθυγιεινές διατροφικές συνθήκες, η έλλειψη άσκησης κ.α. καθιστούν τον καρκίνο την πιο σημαντική πρόκληση για την προάσπιση της Δημόσιας Υγείας.

Καρκίνος ουροδόχου κύστης - Επιδημιολογία

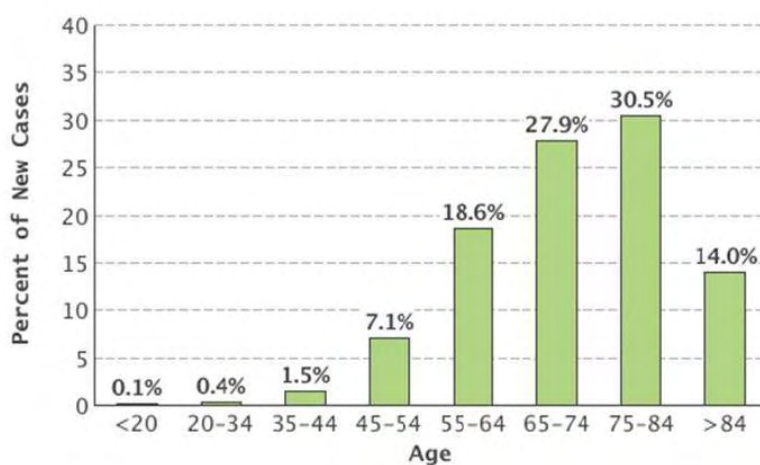
Όσον αφορά το ουροποιητικό σύστημα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η δεύτερη πιο συχνή κακοήθεια μετά το προστάτη στον άνδρα και η πρώτη στη γυναίκα ⁽⁷⁾. Το ποσοστό επίπτωσης κατά ηλικία είναι περίπου 9 ανά 10.000 για τους άνδρες και 2,2 για τις γυναίκες παγκοσμίως. ⁽⁸⁾ Σύμφωνα με τα νεότερα στοιχεία της Διεθνούς Υπηρεσίας Έρευνας για τον καρκίνο, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι 9^{ος} συνηθέστερος σε όλο τον κόσμο (6^{ος} για τους άνδρες και 19^{ος} για τις γυναίκες), ⁽⁸⁾ και η 7^η αιτία θνησιμότητας (2,8 όλων των θανάτων από καρκίνο). ⁽⁹⁾ Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι 76% στις ΗΠΑ και 68% στην Ευρώπη, αλλά η επιβίωση τείνει να είναι καλύτερη στις υψηλότερες εισοδηματικά χώρες από ότι στις χώρες με τα χαμηλότερο εισόδημα.

Επιπρόσθετα υπολογίζεται ότι το 2012, 430.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστεως συνέβησαν ενώ οι θάνατοι αγγίζουν ετησίως περίπου τις 165 χιλιάδες, παγκοσμίως. ⁽¹³⁾ Σαφέστερα το 75% αυτού του καρκίνου αφορά περισσότερο το ανδρικό κοινό σε αντίθεση με το γυναικείο που ανέρχεται στο υπόλοιπο 25%. ⁽¹⁰⁾ Έτσι γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η νόσος πλήττει περισσότερο το ανδρικό φύλο έναντι του γυναικείου σε αναλογία 3,4:1. Οι γυναίκες, ωστόσο, έχουν υψηλότερη πιθανότητα από τους άνδρες να διαγνωσθούν εξαρχής με διηθητική νόσο (85% έναντι 51%) και επιπλέον σε εκείνες καθυστερεί περισσότερο η διάγνωση του νεοπλάσματος. ^(11,12)

Η διαφορά αυτή μεταξύ των δυο φύλων αποδίδεται σε διαφορές στη συχνότητα του καπνίσματος ή και στην επαγγελματική έκθεση αλλά φαίνεται ότι εμπλέκονται και ορμονικοί παράγοντες.

Επιπλέον ο καρκίνος αυτός έχει διπλάσια συχνότητα στους λευκούς ανθρώπους από ότι στους έγχρωμους και μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, συμπεριλαμβανόμενης και της παιδικής και προσβάλλει άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών κυρίως. Επίσης η μέση ηλικία κατά την διάγνωση τόσο στους άντρες όσο και στις γυναίκες είναι τα 70 έτη. ⁽¹³⁾ Η θνητότητα και η επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως αυξάνει με την ηλικία. Στους ηλικιωμένους ασθενείς η αυξημένη θνητότητα μπορεί να αποδοθεί στην ύπαρξη επιθετικών όγκων ή σε προχωρημένο στάδιο διάγνωσης κ.α. Από την άλλη μεριά ασθενείς μικρότερης ηλικίας φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση διότι παρουσιάζουν πιο συχνά επιφανειακούς και καλύτερης διαφοροποίησης νεοπλάσματα. ⁽¹⁴⁾ Ωστόσο αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο προόδου της νόσου, για όλους τους βαθμούς διαφοροποίησης με τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Επίσης η οικογενειακή κατάσταση σε μια έρευνα ⁽¹⁵⁾ φάνηκε να επηρεάζει τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα οι έγγαμοι άνδρες είχαν καλύτερη επιβίωση από τους άγαμους ανεξαρτήτως φυλής, κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, συνοδά νοσήματα ή επιθετικής θεραπείας. Επιπλέον η κοινωνικοοικονομική κατάσταση έχει ταυτιστεί με δυσμενή επιβίωση για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και πιο ειδικά για τον ουροθηλιακό καρκίνο της κύστης για τους ασθενείς που λαμβάνουν ιατρική βοήθεια από τη κοινωνική πρόνοια. ⁽¹⁶⁾ Ενώ δεν υπάρχουν πειστικές εξηγήσεις για όλα αυτά τα φαινόμενα, φαίνεται ότι η μειωμένη πρόσβαση σε ιατρική βοήθεια και η αυξημένη έκθεση στους κύριους καρκινογόνους παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο, φαίνεται να εξηγούν όλα τα παραπάνω.



seer.cancer.gov

Εικόνα 15: Ηλικιακή εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. ⁽¹⁷⁾

Άλλα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως εμφανίζεται σε μεγαλύτερα ποσοστά στις αναπτυγμένες χώρες όπως είναι: η Βόρεια Αμερική, ο Καναδάς και η Ευρώπη και λιγότερο στις χώρες της Ασίας και της Νότιας Αμερικής που η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι μικρότερη του 70%. ⁽¹⁰⁾ Επίσης παρατηρείται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης στις βιομηχανικές χώρες την τελευταία δεκαετία, ενώ παρατηρείται ελάττωση της θνητότητας από τη νόσο κατά 8%, πιθανόν ως αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης και της καλύτερης θεραπευτικής αντιμετώπισης. ⁽¹⁰⁾

Παθοφυσιολογία

Η παθολογία της ουροδόχου κύστεως χωρίζονται σε (εικόνα 7) :

- α. Επιφανειακή νόσο (αφορά το 60-70% των πρωτοδιαγνωσθέντων κακοήθων όγκων). Η νόσος αυτή αλλιώς είναι γνωστή ως καρκίνωμα ουροθηλίου. Σε αυτό του είδους καρκίνου οι βλάβες δεν διηθούν το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και τα καρκινικά κύτταρα ξεκινούν από το τοιχώματα της ουροδόχου κύστεως (ουροθήλιο). Ο καρκίνος αυτός μπορεί να συμπεριφέρεται με διαφορετικούς τρόπους, δηλαδή μπορεί να είναι μη μυο-επεμβατικός καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (είτε επιφανειακός είτε πρώιμος) ή διηθητικός καρκίνος της ουροδόχου κύστεως.

Η θεραπεία εκλογής είναι η διουρηθρική αφαίρεση του όγκου, με ειδικά εργαλεία, ηλεκτροτόμους, διαμέσου της ουρήθρας. Η θεραπεία συμπληρώνεται ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, το βαθμό της κακοήθειας και την έκταση του όγκου (διήθηση) με εγχύσεις ειδικών φαρμάκων εντός της κύστεως (χημειοθεραπευτικές ουσίες) και επαναληπτικών κυστεοσκοπήσεων σε τακτά χρονικά διαστήματα. Έτσι ώστε να καταστραφούν τυχόν υπολειπόμενα καρκινικά κύτταρα ορατά και μη, μέσα στη κύστη και να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία ή η υποτροπή της νόσου. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ενδοκυστικά παρουσιάζουν μικρό ποσοστό παρενεργειών. Το χημειοθεραπευτικό φάρμακο εισάγεται στην ουροδόχο κύστη μέσω ενός λεπτού καθετήρα και παραμένει μέσα στη κύστη για 1-2 ώρες και στη συνέχεια αποβάλλεται μέσω των ούρων. ⁽¹⁸⁾

- β. Καρκίνος in situ μεταβατικού επιθηλίου, πρόκειται για ξεχωριστό επιφανειακό ουροθηλιακό καρκίνο. Παρόλου τη θέση του, παρουσιάζει μεγάλη διεισδυτική τάση στα κατώτερα στρώματα της ουροδόχου κύστεως και έχει την τάση να δίνει μεταστάσεις. Έχει θεωρηθεί ότι πρόκειται για την αρχική φάση στην εξέλιξη του μυοδιηθητικού καρκίνου. Αρχικά η διάγνωση γίνεται με κυτταρολογικές ούρων, κυστεοσκοπήσεις και στη συνέχεια με βιοψίες για ιστολογική επιβεβαίωση. Αν ο καρκίνος in situ αφεθεί χωρίς θεραπεία θα γίνει μυοδιηθητικός στο 55% των ασθενών. Η θεραπεία αυτού του είδους κακοήθειας διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος, το μέγεθος και το βαθμό κακοήθειας του νεοπλάσματος.

Συγκεκριμένα η θεραπεία εστιάζεται στην ολική αφαίρεση της κύστης μαζί με τον όγκο (ριζική κυστεκτομή) ή την μερική αφαίρεση του όγκου μέσα στη κύστη.

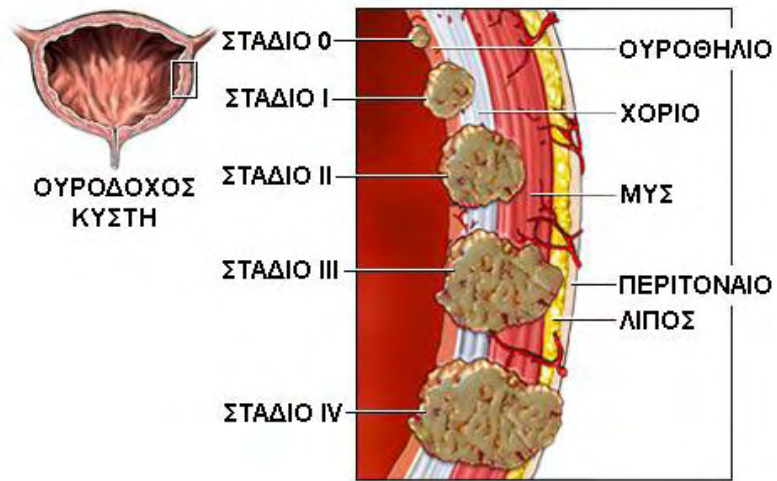
Επιπλέον μπορεί να γίνει αφαίρεση και των παρακείμενων οργάνων όπως είναι ο προστάτης στον άνδρα ή της μήτρας και των εξαρτημάτων στη γυναίκα λόγω της επιθετικής συμπεριφοράς του όγκου. Η συστηματική χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αποτελούν εναλλακτικές θεραπείες. Αυτές οι θεραπείες υστερούν της χειρουργικής λόγω των υποτροπών και των μακροχρόνιων ανεπιθύμητων ενεργειών. ⁽¹⁹⁾

γ. Διθητική νόσο (30% των όγκων), ο καρκίνος έχει εισχωρήσει, ακουμπά το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστης και μπορεί να επεκταθεί και πέρα από αυτό. Σε αυτό το στάδιο της νόσου υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες μετάστασης ή είναι ήδη μεταστατικός. Η θεραπεία είναι πιο επιθετική και συνήθως περιλαμβάνει αφαίρεση της ουροδόχου κύστης, ακτινοβολίες και χημειοθεραπείες με σκοπό τον περιορισμό της νόσου και των μεταστάσεων.

δ. Μεταστατική νόσο (5% των όγκων), ο καρκίνος έχει δώσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα όπως είναι: λεμφαδένες 69%, οστά 47%, πνεύμονας 37%, ήπαρ 26% και περιτόναιο 16%.

Η χειρουργική αντιμετώπιση κρίνεται ανεπαρκής σε αυτό το στάδιο της νόσου, οπότε επιβάλλεται η έναρξη χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Ένα ποσοστό 15% των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως κατά τη διάγνωση έχουν είτε τοπικές είτε απομακρυσμένες μεταστάσεις, ενώ ένα ποσοστό 40% των ασθενών με διθητικό καρκίνο θα αναπτύξουν μεταστάσεις παρά τη ριζική κυστεκτομή ή την ακτινοθεραπεία.

ε. Δευτεροπαθή νόσο, ένας πρωτοπαθής καρκίνος έχει δώσει μεταστάσεις στην ουροδόχο κύστη. Κατά σειρά μεγαλύτερης συχνότητας πρωτοπαθών όγκων που δίνουν δευτεροπαθείς μεταστάσεις στην ουροδόχο κύστη είναι ο καρκίνος του στομάχου, του μαστού, του νεφρού και των πνευμόνων. ⁽²⁰⁾



Εικόνα 7: Σταδιοποίηση καρκίνου ουροδόχου κύστης. ⁽²¹⁾

Σταδιοποίηση καρκίνου ουροδόχου κύστης

Οι θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως εξαρτώνται από τα στάδια της νόσου. (εικόνα 7) Συγκεκριμένα τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και δημιουργούν μια μάζα ιστών που λέγεται όγκος. Ο όγκος αυτός, καθώς αναπτύσσεται μπορεί να διηθήσει και να προσβάλλει γειτονικούς ιστούς και όργανα. Επιπλέον τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να εξέλθουν από τον όγκο και να εισέλθουν στην κυκλοφορία του αίματος ή του λεμφικού συστήματος. Έτσι μπορεί η πρωτοπαθής εστία να επεκταθεί σε άλλα όργανα σχηματίζοντας νέες εστίες του όγκου, αυτή η κατάσταση ονομάζεται μετάσταση. Έτσι η σταδιοποίηση βοηθά με διάφορους τρόπους στη διάγνωση του καρκίνου και στη διαδικασία της θεραπείας. ⁽²⁰⁾

Το 1973 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας πρότεινε ένα σύστημα ταξινόμησης των όγκων της ουροδόχου κύστης, σύμφωνα με το βαθμό αναπλαστικότητας των κυττάρων, σε θηλώματα και καρκινώματα.

Επίσης η σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως γίνεται με γνώμονα τόσο της τοπικής επέκτασης του όγκου όσο και με της συστηματικής διασποράς του. Έτσι διακρίνεται σε κλινική και παθολογοανατομική σταδιοποίηση.

Κλινική σταδιοποίηση

Η κλινική σταδιοποίηση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης προκύπτει από τον συνδυασμό της κλινικής εξέτασης, του απεικονιστικού ελέγχου, της αμφίχειρης εξέτασης υπό νάρκωσης και της ιστολογικής εξέτασης. Επίσης με τη κλινική σταδιοποίηση επιλέγεται η καταλληλότερη θεραπεία σε κάθε περίπτωση (χειρουργική ή συντηρητική θεραπεία).

Παθολογοανατομική σταδιοποίηση

Σε αυτό το στάδιο καθορίζεται τα ακριβή ανατομικά όρια του όγκου μετά τη χειρουργική αφαίρεση της κύστεως.

Συγκεκριμένα:

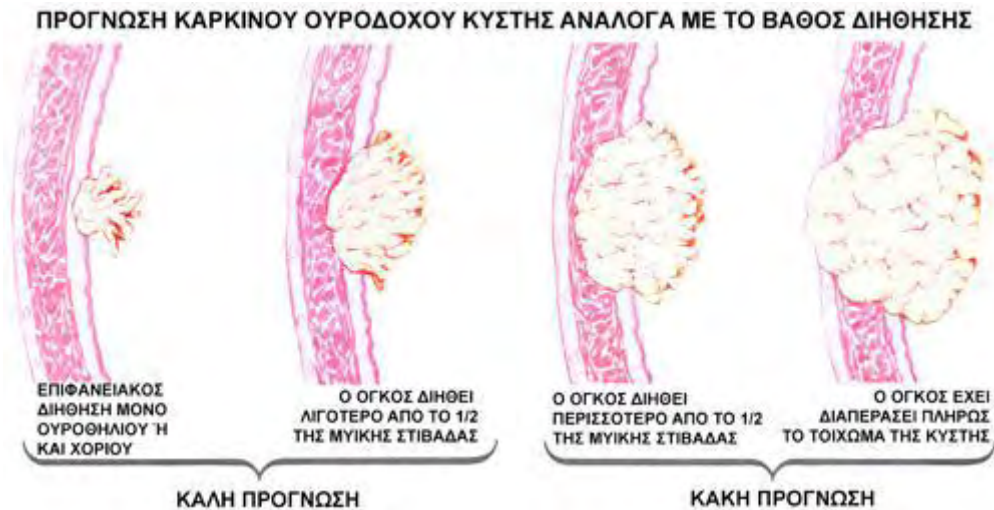
- Στάδιο 0: Τα καρκινικά κύτταρα έχουν προσβάλλει μόνο τα επιφανειακά στρώματα των κυττάρων που καλύπτει το εσωτερικό της κύστεως (εικόνα 7). Αυτού του είδους κακοήθειας μπορεί να διηθήσει και να επεκταθεί σε γειτονικούς, φυσιολογικούς ιστούς. Διακρίνεται σε στάδιο 0a και σε 0is στάδιο ανάλογα με τον τύπο του όγκου.

Το στάδιο 0a είναι επίσης γνωστό ως θήλωμα ή θηλώδες καρκίνωμα και αναπτύσσεται στο εσωτερικό της κύστεως σαν μανιτάρι, οι ρίζες του βρίσκονται στο εσωτερικό του τοιχώματός της κύστης (εικόνα 8) . Το στάδιο 0is αποτελείται από κύτταρα που είναι έντονα επιθετικά χωρίς ρίζες και για αυτό μπορεί να μετατραπεί πιο εύκολα σε διηθητικό καρκίνο. Προσδόκιμο 5ετής επιβίωσης 98%.⁽²²⁾



Εικόνα 8: Κύστεοσκόπηση ουροδόχου κύστεως, θηλώδες καρκίνωμα.

- Στάδιο I: Η κακοήθεια έχει επεκταθεί στον συνδετικό ιστό, χόριο που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το ουροθήλιο (εικόνα 7). Προσδόκιμο 5ετης επιβίωσης 88%.⁽²²⁾
- Στάδιο II: Ο καρκίνος εντοπίζεται είτε στο εσωτερικό μισό του μυϊκού τοιχώματος της ουροδόχου κύστης είτε έξω από αυτό (εικόνα 7). Προσδόκιμο 5ετής επιβίωσης 63%.⁽²²⁾
- Στάδιο III: Ο καρκίνος έχει διηθήσει τον λιπώδη ιστό της ουροδόχου κύστεως και μπορεί να έχει προσβάλλει όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος όπως τον προστάτη, τον κόλπο ή τη μήτρα (εικόνα 7). Προσδόκιμο 5ετής επιβίωσης 46%.⁽²²⁾
- Στάδιο IV: Έχει γίνει η επέκταση του όγκου από την ουροδόχου κύστη στα τοιχώματα της κοιλιάς ή της πύελου. Μπορεί να έχει δώσει μεταστάσεις σε έναν ή σε περισσότερους λεμφαδένες και όργανα του σώματος όπως είναι το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα οστά και τα επινεφρίδια. Προσδόκιμο 5ετής επιβίωση 15% .⁽²²⁾



Εικόνα 9: Πρόγνωση ανάλογα με το βαθμό διήθησης του καρκίνου.

Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα συστήματα σταδιοποίησης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, εκείνο που χρησιμοποιείται όμως από το 2009 έως σήμερα είναι το TNM (Tumor, Nodes, Metastases).⁽²³⁾

Σαφέστερα:

T (Tumor) – Πρωτοπαθής όγκος

Tx: Ο όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί

T0: Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου

Ta: Μη διηθητικό θηλώδες καρκίνωμα

Tis: Καρκίνωμα in situ (επίπεδος όγκος)

T1: Ο όγκος διηθεί το χόριο

T2: Ο όγκος διηθεί το μυϊκό χιτώνα της κύστης

T2a: Ο όγκος διηθεί τον επιπολής μυϊκό χιτώνα (έσω ήμισυ)

T2b: Ο όγκος διηθεί τον εν τω βάθει μυϊκό χιτώνα (έξω ήμισυ)

T3: Ο όγκος επεκτείνεται στο περικυστικό λίπος

T3a: Μικροσκοπική διήθηση

T3b: Μακροσκοπική διήθηση (εξωκυστική μάζα)

T4: Ο όγκος διηθεί ένα από τα ακόλουθα: προστάτη, μήτρα, κόλπο, πυελικό ή κοιλιακό τοίχωμα

T4a: Ο όγκος διηθεί προστάτη, σπερματοδόχους κύστεις, μήτρα ή κόλπο

T4b: Ο όγκος διηθεί πυελικό ή κοιλιακό τοίχωμα

N (Lymph Nodes) - Λεμφαδένες

Nx: Επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0: Δεν υπάρχει μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες

N1: Μετάσταση σ' ένα λεμφαδένα στην αληθή πύελο

(υπογάστριος, θυροειδής, έξω λαγόνιος ή προϊερός)

N2: Μετάσταση σε πολλούς λεμφαδένες στην αληθή πύελο

(υπογάστριος, θυροειδής, έξω λαγόνιος ή προϊερός)

N3: Μετάσταση σε κοινό λαγόνιο λεμφαδένα / κοινούς λαγόνιους λεμφαδένες

M (Distant Metastasis) – Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Mx: Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων δε μπορεί να εκτιμηθεί

M0: Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1: Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις

Κλινική εικόνα καρκίνου ουροδόχου κύστης

Τα κυριότερα και πιο συχνά συμπτώματα είναι:

- Αιματουρία

Το συχνότερο σύμπτωμα είναι η ανώδυνη αιματουρία. Παρατηρείται στο 85% των ασθενών που νοσούν. Πρόκειται για την ύπαρξη αίματος στα ούρα και μπορεί να ανιχνευτεί είτε με την ανάλυση των ούρων (микροσκοπική μελέτη) είτε με το χρωματισμό των ούρων, να έχουν δηλαδή χρώμα σκούρο κίτρινο, κόκκινο βαθύ ή σκούρο καφέ (μακροσκοπική μελέτη).

Είναι συνήθως ανώδυνη και διαλείπουσα, δηλαδή μπορεί να υπάρχει σε μια μόνο ούρηση και στη συνέχεια τα ούρα να είναι καθαρά για ημέρες ή και για πιο μεγάλο διάστημα όπως μήνες. Έτσι ο ασθενής επαναπαύεται, ενώ η νόσος προχωρεί.

Μπορεί η αιματουρία να είναι το κυριότερο σύμπτωμα για τη δήλωση της νόσου αλλά δε σημαίνει ότι κάθε αιματουρία φανερώνει μια κακοήθεια. Σε κάθε περίπτωση όμως πρέπει να γίνεται έλεγχος και στη μια φορά εμφάνισης της αιματουρίας.

- Κυστικά ενοχλήματα

Πρόκειται για συμπτώματα συχνοουρίας, νυκτοουρίας, δυσουρίας. Όταν η ούρηση είναι συχνή, επιτακτική και επαναλαμβάνεται πολλές φορές το βράδυ. Άλλες φορές μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα που μιμούνται μια ουρολοίμωξη, όπως καύσος κατά την ούρηση. (30-45% των ασθενών εμφανίζουν αυτά τα συμπτώματα).

- Ψηλαφητή μάζα – άλγος

Σε μεγάλους διηθητικούς όγκους μπορεί να ψηλαφηθεί η μάζα σε αμφίχειρη εξέταση. Επίσης μπορεί να υπάρξει πόνος στη μέση, στη νεφρική περιοχή ή στο υπογάστριο λόγω των διατάσεων του πυελοκαλυκτικού συστήματος, ή λόγω απόφραξης του ουρητήρα από την κακοήθεια ή λόγω λεμφαδενικών μεταστάσεων. Όταν υπάρχει διασπορά της νόσου ο ασθενής μπορεί να εμφανίζει πόνο στα οστά.

- Απώλεια Βάρους

Ανορεξία, αδυναμία.

Τα συμπτώματα του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως δεν είναι ειδικά της νόσου έτσι ώστε να αφυπνίσουν εγκαίρως τον ασθενή, αλλά μπορεί να εμφανιστούν σε αρκετές περιπτώσεις όταν η νόσος έχει δώσει ήδη μεταστάσεις σε άλλα όργανα.

Διαγνωστικές μέθοδοι απεικόνισης – σταδιοποίησης καρκίνου ουροδόχου κύστεως

- Φυσική εξέταση και ιστορικό

Έλεγχος του σώματος του ασθενή για σημεία νόσου αλλά και γενικά σημεία υγείας. Όπως είναι ψηλαφητοί όγκοι ή οτιδήποτε άλλο που μπορεί να είναι παθολογικό. Επιπρόσθετα λαμβάνεται ένα ιστορικό του ασθενή για τις προηγούμενες ασθένειες αλλά και τη θεραπεία τους.

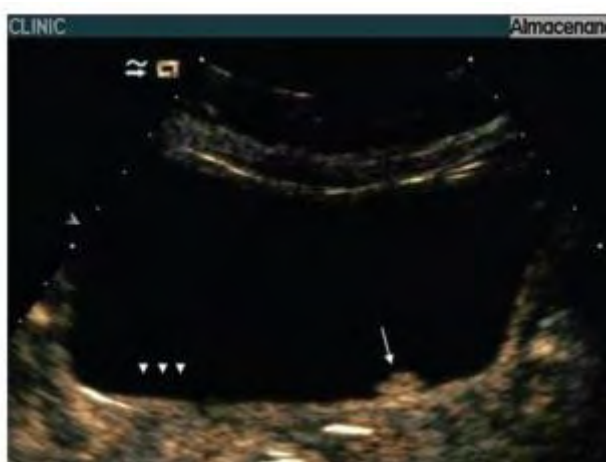
- Γενική εξέταση ούρων

Πραγματοποιείται γενική εξέταση ούρων και καλλιέργειας αυτών, για να αναδειχθεί πιθανή αιματουρία ή πιθανή ουρολοίμωξη.

- Υπέρηχος ουροποιητικού συστήματος

Υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων, κύστης και προστάτη (για τους άνδρες) για την ανάδειξη τοιχωματικών βλαβών στα τοιχώματα της κύστης (εικόνα 10) .

Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης κατά τον υπέρηχο αναγνωρίζονται σαν υπερηχογενείς μάζες που προσβάλλουν στον αυλό. Το διακοιλιακό υπερηχογράφημα έχει ευαισθησία που φθάνει το 90-92% για την ανάδειξη καρκίνου της κύστης, ενώ το διορθικό υπερηχογράφημα έχει 91% και το διουρηθρικό ακόμη μεγαλύτερη ευαισθησία που φθάνει το 96-100%. Ωστόσο τα δυο τελευταία δε χρησιμοποιούνται ευρέως στη καθημερινή κλινική πράξη.



Εικόνα 10: Υπερυχογραφική απεικόνιση καρκίνου ουροδόχου κύστης ⁽²⁴⁾

- Κυστεοσκόπηση

Η κυστεοσκόπηση, είναι επεμβατική πράξη και πρόκειται για την επισκόπηση της κύστης διαμέσου της ουρήθρας, με ειδικό μηχανήμα το κυστεοσκόπιο που είναι εξοπλισμένο με ειδική κάμερα. Έτσι ελέγχεται το εσωτερικό της ουρήθρας και των τοιχωμάτων της ουροδόχου κύστεως για ύποπτες βλάβες (εικόνα 11). Επιπλέον το κυστεοσκόπιο διαθέτει ειδικά κανάλια εργασίας για την είσοδο ειδικών λαβίδων για την λήψη υπό όραση δειγμάτων ιστών, που θα εξετασθούν στο μικροσκόπιο για την ύπαρξη καρκίνου.

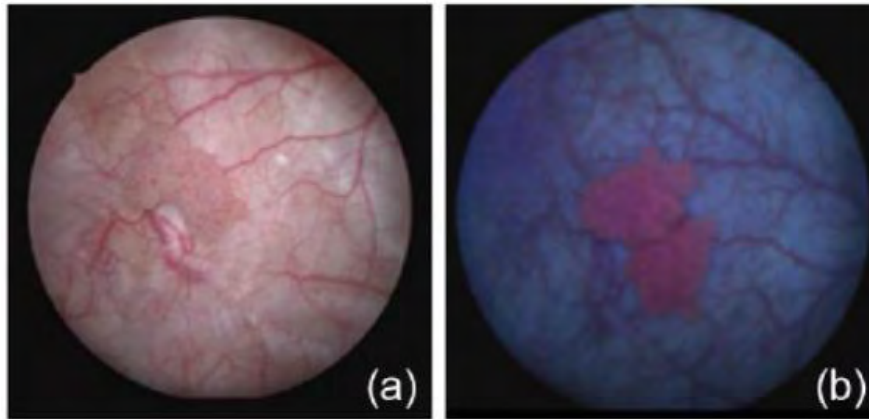


Εικόνα 11: Κυστεοσκοπική απεικόνιση όγκων ουροδόχου κύστης

Επιπλέον οι επιφανειακοί όγκοι μέσω της κυστεοσκόπησης αναγνωρίζονται ως μισχωτές, θηλωματώδεις προσεκβολές του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης. Από την άλλη μεριά οι μυοδιηθητικοί όγκοι αναγνωρίζονται ως συμπαγείς. Επίσης η Αμερικάνικη Ουρολογική Εταιρία έχει θέσει κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά την υποχρεωτική κυστεοσκόπηση όλων όσων παρουσιάζουν ανώδυνη μικροσκοπική αιματουρία και έχουν ηλικία άνω των 35 ετών. ⁽²⁵⁾

- Φωτοδυναμική κυστεοσκόπηση

Πρόκειται για μια σύγχρονη μέθοδο ανάδειξης βλαβών με μεγάλη ευαισθησία. Αναδεικνύει βλάβες που η απλή κυστεοσκόπηση δεν μπορεί να αναδείξει. Πραγματοποιείται με τη χρήση ειδικού ιώδους φωτός, μετά τη χορήγηση εντός της κύστεως ειδικών ουσιών οι οποίες καθηλώνονται στις βλάβες και απεικονίζονται στην ιώδη ακτινοβολία (εικόνα 12).

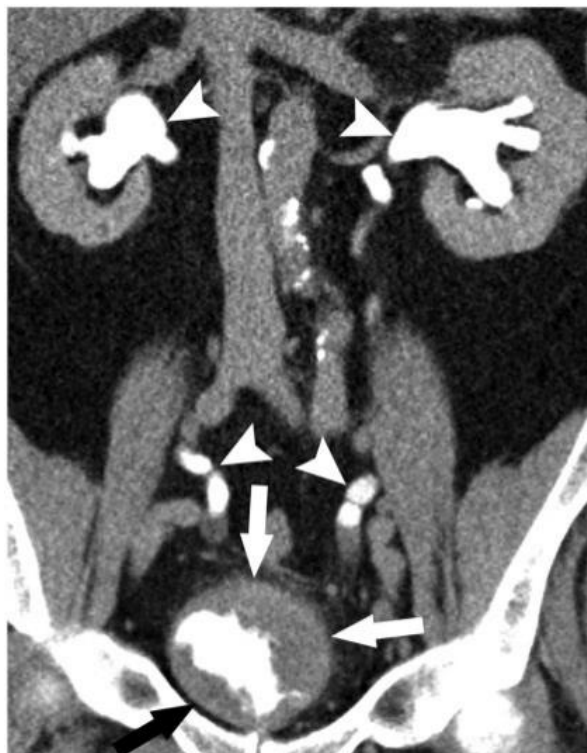


Εικόνα 12: Κλασική (λευκό φως a) και φθορίζουσα (ιώδες φως b) κυστεοσκόπηση ⁽²⁶⁾

- Αξονική τομογραφία – Αξονική ουρογραφία

Μέσω της αξονικής τομογραφίας με τη χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού μέσου αναδεικνύονται βλάβες του ουροθηλίου, ανώτερου και κατώτερου ουροποιητικού συστήματος σε συνδυασμό με την ανάδειξη παθολογίας από άλλα όργανα ή και λεμφαδένες. Επίσης η αξονική ουρογραφία θα αναδείξει με τη βοήθεια σκιαστικού μέσου ελλειμματικές περιοχές μέσα στην κύστη. (εικόνα 13).

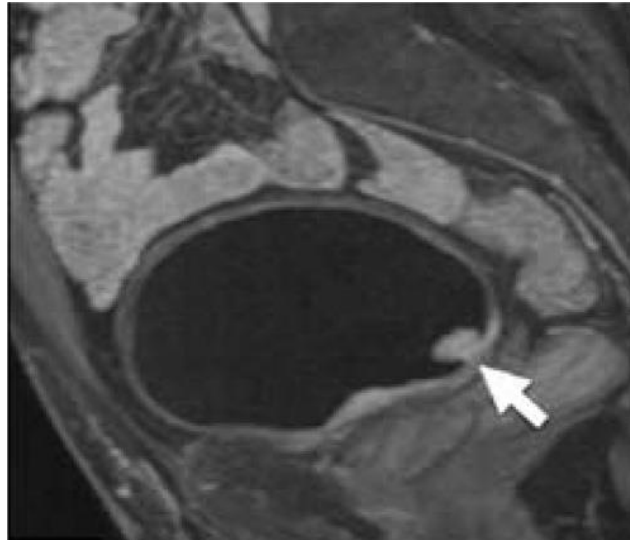
Η εξέταση αυτή αντενδείκνυται σε ασθενείς με αλλεργία στο ιώδιο, σε μονόνεφρους ή με ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.



Εικόνα 13: Στεφανιαία τομή αξονικής ουρογραφίας, καρκίνομα ουροθηλίου. ⁽²⁷⁾

- Μαγνητική τομογραφία

Ενδείκνυται ως δεύτερη γραμμή απεικονιστικής εξέτασης μετά την αξονική τομογραφία. Αναδεικνύει πληροφορίες σε ότι αφορά τα όρια του όγκου, τα μαλακά μέρη και τους γειτονικούς ιστούς (εικόνα 14) .⁽¹¹⁾



Εικόνα 14: Εγκάρσια απεικόνιση όγκου ουροδόχου κύστεως⁽²⁸⁾

- Σπινθηρογράφημα οστών

Πρόκειται για μια εξέταση που αναδεικνύει τον ταχύ πολλαπλασιασμό των κυττάρων, όπως τα καρκινικά, στα οστά. Η εξέταση γίνεται με ενδοφλέβια χορήγηση ειδικής ραδιενεργής ουσίας στον ασθενή, που εισέρχεται στη κυκλοφορία του αίματος και έπειτα συγκεντρώνεται στα οστά. Αυτή η ουσία ανιχνεύεται με ειδικό σαρωτή, τη γάμα κάμερα. Πραγματοποιείται όταν θέλουμε να ελέγξουμε την ύπαρξη μεταστάσεων.

- Κυτταρολογική εξέταση ούρων

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν μειωμένη συνοχή και, κατά συνέπεια, αποφολιδώνονται εύκολα, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται στα ούρα ή στο έκπλυμα της κύστης από τα χαρακτηριστικά τους (εμφανές πυρήνιο, μεγάλο μέγεθος πυρήνα, αθροίσεις χρωματίνης κ.α.). Η εξέταση αυτή έχει υψηλή ειδικότητα που φτάνει το 93% αλλά η ευαισθησία της είναι χαμηλή και σχετίζεται με τη διαφοροποίηση του όγκου. Συγκεκριμένα παρουσιάζει 27% ειδικότητα για όγκους καλής διαφοροποίησης ενώ 77% για όγκους κακής διαφοροποίησης.

Είναι χρήσιμη εξέταση όσον αφορά τη διάγνωση και τη παρακολούθηση των όγκων υψηλού βαθμού, του καρκινώματος *in situ* και των μεγάλων όγκων επειδή έχουν μεγάλο αριθμό αποφολιδούμενων νεοπλασματικών κυττάρων. Επιπλέον αν η κυτταρολογική εξέταση είναι αρνητική δεν αποκλείεται η παρουσία καρκίνου.

Σε θετική κυτταρολογική εξέταση θα πρέπει να γίνει έλεγχος της κύστης αλλά και του υπόλοιπου ουροποιητικού συστήματος για ανίχνευση της βλάβης.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα πρώτα πρωινά ούρα δεν αποτελούν κατάλληλο δείγμα διότι η παραμονή των κυττάρων στα ούρα για μεγάλο διάστημα οδηγεί στην εκφύλισή τους. Όταν εξετάζονται τρία δείγματα ούρων αντί για ένα η διαγνωστική ακρίβεια της κυτταρολογικής ούρων αυξάνεται από 65% σε 87%. Επιπλέον μπορεί να υπάρξουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε ποσοστό 1-12% που οφείλονται σε λιθίαση, φλεγμονή, τραύμα, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία κ.α..

- Βιολογικοί καρκινικοί δείκτες στα ούρα

Η κυτταρολογική εξέταση προσφέρει χαμηλή ευαισθησία σε όγκους καλής διαφοροποίησης για αυτόν το λόγο έχουν αναπτυχθεί κάποιοι μέθοδοι προσδιορισμού μοριακών δεικτών στα ούρα σε μία προσπάθεια για ακριβέστερη διάγνωση της κακοήθειας της ουροδόχου κύστεως. Οι κυριότεροι δείκτες είναι το BTA Stat και Trak, το NMP22, τα προϊόντα αποδομής ινωδογόνου, οι κύτταρο-κερατίνες (UBC Rabbit Test , CYFRA-21-1) και το UroVysion.

Οι περισσότεροι από αυτούς τους δείκτες έχουν μεγάλη ευαισθησία στη διάγνωση του κακοήθι ογκού της ουροδόχου κύστεως αλλά παρουσιάζουν χαμηλότερη ειδικότητα. Για αυτό τον λόγο η χρησιμοποίηση αυτών των μεθόδων παραμένει προς διερεύνηση για το εάν αυτές προσφέρουν επιπλέον χρήσιμες πληροφορίες για τη θεραπευτική προσέγγιση του νεοπλασματος.

Αιτιολογία

Μετά από ταχεία πρόοδο εξέλιξης και μελέτης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, έχει δημιουργηθεί ένα σύνθετο και πλούσιο σώμα γνώσης, ότι πρόκειται για μια νόσο που περιλαμβάνει δυναμικές αλλαγές στο γονιδίωμα του ανθρώπου. Επιπλέον πρόκειται για ένα είδος καρκίνου που είναι από τους καλύτερα μελετημένους αιτιολογικά καρκίνους και ο πέμπτος πιο ακριβός καρκίνος όσον αφορά το τελικό πόσο της ιατρικής περίθαλψης.⁽²⁹⁾ Ακόμη παρουσιάζει το υψηλότερο κόστος αν ασθενή.⁽³⁰⁾ Η ανάπτυξη της νόσου έχει ενοχοποιηθεί ότι οφείλεται σε πλήθος παραγόντων. Πρώτος που περιέγραψε την αιτιολογική συσχέτιση της νόσου με επαγγελματικούς παράγοντες ήταν ο Γερμανός Ludwig Rehn το 1896.⁽⁷⁾ Ο μέσος χρόνος εκδήλωσης της νόσου από την έκθεση σε αιτιολογικούς παράγοντες είναι τα 24 έτη.⁽³¹⁾

❖ Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει αναγνωριστεί ως ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης και εκτιμάται ότι ευθύνεται για το 50% των όγκων που αναπτύσσονται σε αυτή τη περιοχή⁽³²⁾. Εκτιμάται ότι το 20% των ενηλίκων στις Ηνωμένες Πολιτείες και στην Ευρώπη είναι καπνιστές τσιγάρων. Η συχνότητα εμφάνισης στους καπνιστές είναι 2,5 φορές μεγαλύτερη από τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων, τη διάρκεια του καπνίσματος και το βαθμό εισπνοής του καπνού.⁽¹¹⁾

Οι διαφορές στα ποσοστά εμφάνισης μεταξύ των φύλων συχνά αποδίδονται σε διαφορετικά πρότυπα, αν και δεν είναι γνωστό αν και οι ορμονικές διαφορές παίζουν ρόλο ανάμεσα στα δυο φύλα. Στις περισσότερες δυτικές κοινότητες, ο επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των ανδρών στη δεκαετία του 1950 ήταν πολύ υψηλότερος από ό,τι μεταξύ των γυναικών. Αυτή η επικράτηση στους άνδρες μειώθηκε απότομα κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα, ενώ οι γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν περισσότερο στη δεκαετία του 1970 και του 1980. Επί του παρόντος, ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι κατά το μάλλον ή ήταν παρόμοιο και στα δύο φύλα, ενώ η επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μειώνεται στους άνδρες και αυξάνεται στις γυναίκες.

Επιπλέον το είδος του καπνού φαίνεται να επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως^(32,33). Ο κίνδυνος για τους καπνιστές μαύρου καπνού έχει αναφερθεί ότι υπερβαίνει τον κίνδυνο για τους καπνιστές ξανθών καπνών, καθώς ο πρώτος έχει υψηλότερες συγκεντρώσεις N-νιτροζαμίνης και 2-ναφθυλαμίνης. Επίσης η διακοπή του ξανθού καπνού στη πάροδο του χρόνου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ δεν παρατηρήθηκε τέτοια τάση από τη διακοπή του καπνίσματος μαύρου καπνού.⁽³³⁾

Υπολογίζεται ότι χρειάζεται περίπου 20 χρόνια από τη διακοπή του καπνίσματος, ώστε να μειωθεί ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης της νόσου στα επίπεδα του μη καπνιστή.

Η περιβαλλοντική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου έχει επίσης υποψιαστεί ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της νόσου. Μια μεγάλη ανάλυση έδειξε ότι η έκθεση στο περιβάλλον με καπνό σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνιση του συγκεκριμένου νεοπλασματος σε γυναίκες που εκτίθενται σε καπνό τσιγάρου κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της ενηλικίωσης ⁽³⁴⁾. Η επίδραση της περιβαλλοντικής έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου ήταν γενικά ισχυρότερη στις γυναίκες και πιο πολύ στις γυναίκες που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Οι ακριβείς εγγενείς και περιβαλλοντικοί παράγοντες για αυτή τη διαφορά των φύλων παραμένουν ασαφείς.

❖ Επαγγελματική έκθεση σε χημικές ουσίες

Μετά το κάπνισμα η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες, δηλαδή σε αρωματικές αμίνες (2-ναφθυλαμίνη, βενζιδίνη, 4-αμινοδιφαινίλη, διχλωροβενζιδίνη, ορθοδιανισιδίνη, φαινακετίνη, χλωροναφαζίνη, κυκλοφωσφαμίδη και 44-μεθυλεν-2-χλωρανιλίνη) είναι οι πρώτες ουσίες που αναγνωρίστηκαν και χαρακτηρίστηκαν ως καρκινογόνες. Ο Ludwig Rehn ⁽³³⁾ το 1895 κατάλαβε ότι οι εργάτες που εργαζόντουσαν σε βιομηχανίες χρωμάτων είχαν υψηλότερο κίνδυνο προσβολής από τη νόσο.

Έτσι εργαζόμενοι σε χώρους επεξεργασίας δέρματος, βιομηχανίες ελαστικών, αλουμινίου, υφασμάτων, ελαιοχρωματιστές διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Συγκεκριμένα υπολογίζεται ότι η έκθεση σε χημικά καρκινογόνα ευθύνεται για το 25% περίπου των περιπτώσεων του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. ⁽³¹⁾ Για να προκληθεί η νόσος θα πρέπει να δράσει αθροιστικά ο αιτιολογικός παράγοντας μέσα στη μακρά λανθάνουσα περίοδο.

Επιπλέον μια πρόσφατη μελέτη που βασίζεται στον πληθυσμό από τους Ros και τους συνεργάτες του ⁽³⁵⁾ στην Ολλανδία δεν βρήκε καμία σχέση μεταξύ της χρήσης της προσωπικής βαφής μαλλιών και της επίπτωσης στο καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

❖ Ακτινοβολία – χημειοθεραπεία της πύελου

Οι γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας έχουν διπλάσια έως και τετραπλάσια πιθανότητα εμφάνισης καρκινώματος του μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστης. ⁽³⁶⁾ Επίσης με τη χορήγηση χημειοθεραπείας (κυκλοφωσφαμίδη) η επίπτωση αυξάνει περισσότερο. Από την άλλη μεριά ο Abern και οι συνεργάτες του ⁽³⁷⁾ διαπίστωσαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης μετά από εξωτερική ακτινοθεραπεία για καρκίνο του προστάτη.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη έχουν έως και εννέα φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η λανθάνουσα περίοδος είναι στα 6-13 χρόνια.⁽³⁸⁾ Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας παράγοντας αλκυλίωσης που εφαρμόζεται κυρίως στο λέμφωμα και τη λευχαιμία και σε παλαιότερη βιβλιογραφία έχει προταθεί μακροχρόνια αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου της κύστεως.

Ο μεταβολίτης του Cytosax στα ούρα πιστεύεται ότι ευθύνεται για την αιμορραγική κυστίτιδα και τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.⁽³⁶⁾

❖ Χρόνια φλεγμονή της ουροδόχου κύστης

Στην εμφάνιση νεοπλασματικής εξαλλαγής του επιθηλίου μπορούν να οδηγήσουν οι χρόνιες ή και υποτροπιάζουσες φλεγμονές. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και με τις οξείες και επαναλαμβανόμενες φλεγμονές που δεν έλαβαν ουσιαστική θεραπεία ή που συνδυάζονται με άλλες συστηματικές ασθένειες (σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοσα νοσήματα) ή άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, το αλκοόλ κ.α. που μειώνουν την αντίσταση του οργανισμού ή έχουν ερεθιστική επίδραση στο ουροθήλιο (π.χ. η χρόνια επίσχεση των ούρων με μόνιμο καθετήρα, η λιθίαση της κύστης).⁽³⁶⁾

Υπολογίζεται ότι περίπου το 2-10% των παραπληγικών ασθενών με μόνιμο καθετήρα θα αναπτύξουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης, που στο 80% των περιπτώσεων θα πρόκειται για καρκίνο πλακώδους επιθηλίου.

❖ Κληρονομικότητα

Υπάρχει συσχέτιση της κληρονομικότητας με την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Άτομα που έχουν πρόσωπα στο οικογενειακό τους περιβάλλον με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να νοσήσουν. Επιπλέον η ύπαρξη του συνδρόμου Lynch, μιας κληρονομικής μορφής, μη πολυποειδούς καρκίνου του εντέρου, μπορεί να αυξήσει τις πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου στο ουροποιητικό σύστημα, καθώς και στο αναπαραγωγικό σύστημα της γυναίκας ή και σε άλλα όργανα.

❖ Μεταλλάξεις

Στην καρκινογένεση επίσης πιθανόν να συμβάλει η μακροχρόνια επαφή του φυσιολογικού ουροθηλίου με μεταλλαξιογόνες ουσίες (νιτροζαμίνες).

Έχουν προταθεί ότι οι μεταλλάξεις στα γονίδια HRAS, KRAS2, RB1, FGFR3 μπορεί να συνδέονται με ορισμένες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστεως.⁽³⁶⁾

❖ Συνθετικά γλυκαντικά

Σε πειραματικές μελέτες σε τρωκτικά έχει αποδειχθεί ότι η μεγάλη κατανάλωση γλυκαντικών ουσιών, περιλαμβανομένης και της σακχαρίνης και της κυκλαμάτης προκαλούν καρκίνο της ουροδόχου κύστης. ⁽³⁶⁾

❖ Κατανάλωση αναλγητικών - φαρμάκων

Η χρόνια και άσκοπη χρήση αναλγητικών φαινακετίνης προκαλεί έντονα ερεθιστική επίδραση στο βλεννογόνο της κύστης αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά οχτώ φορές περισσότερο ⁽³⁶⁾.

Επίσης η πιογλιταζόνη, ένα αντιδιαβητικό φάρμακο της κατηγορίας θειαζολιδινοδίωνης, έχει βρεθεί ότι έχει ασθενή σχέση με την εμφάνιση του καρκίνου σε μακροπρόθεσμη χρήση ⁽⁴⁾. Για τον σακχαρώδη διαβήτη, έχει αναφερθεί επιπλέον ότι η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, η οποία ήταν μεγαλύτερη με μακρά χρήση στοματικής υπογλυκαιμικής φαρμακευτικής αγωγής. ⁽³⁹⁾

❖ Μεταμόσχευση νεφρού

Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε διαδικασία μεταμόσχευσης νεφρού έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστης. ⁽⁴⁰⁾ Αυτό πιθανός να οφείλεται με τη χρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία που υποβάλλονται αυτοί οι ασθενείς. ⁽⁴¹⁾

Κεφάλαιο Τρίτο

Διατροφή και καρκινογένεση

Η διαταραχή του κυτταρικού διπλασιασμού και θανάτου βασίζεται σε θεμελιώδεις διαταραχές όπως και η αποδιοργάνωση της δομής των προσβεβλημένων οργάνων, που συνιστούν στην καρκινογένεση. Μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιοι διατροφικοί παράγοντες σχετίζονται σημαντικά με την καρκινογένεση. ^(42,43)

Με την τροφή προσλαμβάνονται πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λιπίδια, βιταμίνες, ανόργανα στοιχεία, φυτοχημικές ουσίες, χημικές ουσίες κ.α.. ⁽⁴⁴⁾ Πληθώρα επιδημιολογικών μελετών που ασχολούνται με την καρκινογένεση και τη διατροφή, έχουν αναδείξει τη σχέση ορισμένων διατροφικών παραγόντων και ορισμένων τύπων καρκίνου, που μπορεί να είναι θετική (αυξάνει την επίπτωση του καρκίνου η αυξημένη πρόσληψη του διατροφικού παράγοντα), ή αρνητική (ελαττώνει την επίπτωση του καρκίνου η αυξημένη κατανάλωση του διατροφικού παράγοντα) ή με ασθενή θετική συσχέτιση ή αρνητική. ⁽⁴⁵⁾

- Κατανάλωση νερού

Φαίνεται ότι κατανάλωση μεγάλης ποσότητας νερού (μεγαλύτερη του 1,5 λίτρου) από τη μια πλευρά να βοηθά στη μείωση της συχνότητας του καρκίνου. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι οι καρκινογόνες ουσίες απεκκρίνονται από τα ούρα συντομότερα λόγω αύξησης συχνότητας ούρησης και δεν έρχονται σε επαφή απευθείας με το βλεννογόνο της κύστης. ⁽³⁶⁾

Από την άλλη πλευρά όμως ο τύπος του υγρού φαίνεται να σχετίζεται με τον κίνδυνο του καρκίνου, εάν περιέχει σχετικές καρκινογόνες ουσίες, όπως αρσενικό και υποπροϊόντα απολύμανσης. Μια μελέτη του Michaud και των συνεργατών του ⁽⁴⁶⁾ διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη νερού ήταν αντιστρόφως συνδεδεμένη με τον κίνδυνο του καρκίνου, καθώς παρατήρησε μείωση του κινδύνου της νόσου κατά το ήμισυ σε άτομα που καταναλώνουν μεγαλύτερη ποσότητα υγρών ημερησίως σε σύγκριση με εκείνους που καταναλώνουν μικρότερες ποσότητες υγρών. Η χλωρίωση του πόσιμου νερού και τα επακόλουθα επίπεδα τριαλογονομεθανίων έχουν θεωρηθεί ως μία από τις πηγές των σχετικών καρκινογόνων παραγόντων. Η χημεία των υποπροϊόντων απολύμανσης είναι πολύπλοκη και δύσκολο να εκτιμηθεί, καθώς διάφορες αντιδράσεις συμβαίνουν κατά τη θέρμανση.

Σε αντίθεση με τον Michaud και των συνεργατών του, ο Villanueva και οι συνεργάτες του ⁽⁴⁷⁾, ανέφεραν ότι ο κίνδυνος του καρκίνου αυτού, αυξάνει με την έκθεση σε τριαλογονομεθάνες και σχετίζεται με την κατανάλωση νερού βρύσης ανεξάρτητα από την χλωρίωση σε μια ανάλυση των συγκεντρωτικών μελετών περιστατικού ελέγχου. Ωστόσο, τα πρόσφατα δεδομένα δεν αποκαλύπτουν προφανή σύνδεση. Μια άλλη μελέτη του Ros και των συνεργατών του (EPIC) ⁽⁴⁸⁾, δείχνει καμία επίδραση της ολικής πρόσληψης υγρών με τον κίνδυνο του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε περίπου 250.000 άτομα μετά από μέση παρακολούθηση των 9 ετών.

Επίσης αποτελέσματα άλλων ερευνών, έδειξαν μια θετική συσχέτιση της κατανάλωσης υγρών με τη μείωση του κίνδυνου του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Πιθανή εξήγηση για αυτά τα ευρήματα είναι ότι η συνολική ποσότητα των υγρών δεν είναι τόσο σημαντική όσο είναι η κένωση της κύστης. Σαφέστερα τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών διαπίστωσαν αντίστροφη τάση στον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης με αυξημένο αριθμό κενώσεων τη νύχτα ανεξάρτητα από την ποσότητα των υγρών που καταναλώνονται. ^(49, 50)

- Κατανάλωση καφεΐνης

Ο καφές, ένα σύνθετο μίγμα χημικών ουσιών, έχει προταθεί ως πιθανός καρκινογόνος παράγοντας σχετικός με τη νόσο, αλλά ένα τέτοιο αποτέλεσμα παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενο. Μεταγενέστερες πειραματικές μελέτες δεν έδειξαν ότι η κατανάλωση καφεΐνης μπορεί να επαυξήσει μια διαδικασία ογκογένεσης στην ουροδόχο κύστη.

Μια άλλη μελέτη περίπτωσης ελέγχου ο Villanueva και οι συνεργάτες του ⁽⁵¹⁾, πρόσφατα αξιολόγησαν τη σχέση κατανάλωσης καφέ με την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και διαπίστωσαν μόνο μια μέτρια αύξηση του κινδύνου μεταξύ των καταναλωτών καφέ, που συγχέεται όμως με το κάπνισμα.

Ακόμη μια ξεχωριστή συγκεντρωτική ανάλυση 6 διαφορετικών ερευνών ελέγχου σημείωσε ότι η κατανάλωση 5 φλυτζανιών καφέ την ημέρα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης. ⁽⁵²⁾ Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι ο ρόλος του καφέ στην ανάπτυξη του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ασαφής και μπορεί να εξαρτάται από τη πηγή του νερού ή και από το είδος του καφέ που έχει καταναλωθεί. ⁽⁵³⁾

- Τσάι

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι ορισμένες ενώσεις που εμπεριέχονται στο τσάι μπορεί να έχουν ανασταλτικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του όγκου. Αυτή η ανασταλτική δραστηριότητα πιστεύεται ότι οφείλεται κυρίως στο αντιοξειδωτικό και πιθανώς αντιπολλαπλασιαστικό αποτέλεσμα των ενώσεων πολυφαινόλης, μέσω της αναστολής των οδών μεταβολισμού. ⁽⁵⁴⁾

Μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης τσαγιού και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης. Ωστόσο δεν υπήρχαν πολλές διασταυρούμενες αναλύσεις. Επίσης η CUP (World Cancer Research Fund International's Continuous Update Project) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία που δείχνουν ότι η υψηλή κατανάλωση τσαγιού μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι περιορισμένα.

Υπάρχει ένα είδος τσαγιού που παρασκευάζεται από το φυτό *Ilex paraguariensis* και δυο μελέτες ελέγχου έδειξαν ότι σχετίζεται με την καρκινογένεση της ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα σε μια έρευνα στην Αργεντινή, που εξέτασαν την επίδραση των φύλλων αυτού του φυτού σε πιθήκους είδαν ότι σχετίζεται θετικά με την καρκινογένεση της ουροδόχου κύστης. Το ίδιο αποτέλεσμα δόθηκε και από μελέτη που έγινε στην Ουρουγουάη για τη θετική συσχέτιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως με την κατανάλωση τσαγιού από αυτό το φυτό τόσο στους καπνιστές όσο και στους μη. ^(55,56) Ωστόσο για να γίνει πιο κατανοητό η κατανάλωση αυτού του τσαγιού μπορεί να σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστης αλλά το ίδιο δε μπορεί να ειπωθεί για όλα τα υπόλοιπα είδη τσαγιού. ⁽⁵⁷⁾

- Αλκοόλ

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 16 μελετών περιπτώσεων και 3 κλινικών μελετών, ο Pelucchi και οι συνεργάτες του ⁽⁵⁸⁾, δεν βρήκαν σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του κινδύνου εμφάνισης αυτού του νεοπλασματος. Παρόμοια με τα ευρήματα της αβέβαιης επιρροής του τύπου και της ποσότητας της πρόσληψης υγρών στην επίπτωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, ο Donat και οι συνεργάτες του ⁽⁵⁹⁾, δε διαπίστωσαν καμία επίδραση της συνήθους πρόσληψης υγρών σε ποσοστό επανεμφάνισης σε μια προοπτική σειρά ασθενών με αυτό τον καρκίνο.

Άλλη μελέτη ωστόσο αναγνωρίζει την κατανάλωση μύρας ως πιθανό αιτιολογικό παράγοντα καρκινογένεσης.

Διατροφικές συνήθειες

Εκτός από την πρόσληψη υγρών, οι διατροφικές συνήθειες έχουν θεωρηθεί σχετικές στην ογκογένεση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, καθώς πολλές καρκινογόνες ουσίες που λαμβάνονται μέσω τροφής εκκρίνονται στα ούρα, με αποτέλεσμα την άμεση έκθεση του ουροθηλίου.

- Κρέας

Δεν υπάρχουν σημαντικά δεδομένα μετά από έρευνες για την κατανάλωση βόειου κρέατος, κοτόπουλου, ζαμπόν και λουκάνικων για την επίδραση αυτών στην εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης και ειδικότερα του καρκίνου του ουροθηλίου. ⁽⁶⁰⁾ Άλλη μελέτη έδειξε ότι η κατανάλωση ψημένου κρέατος στα κάρβουνα και αλατισμένου κρέατος αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο για εμφάνιση της κακοήθειας. ⁽⁶¹⁾

Μια πρόσφατη μελέτη αξιολόγησης των διατροφικών δεδομένων περίπου 500.000 ατόμων (EPIC) διαπίστωσε ότι η πρόσληψη κόκκινου κρέατος δεν συνδέεται με το καρκίνου της ουροδόχου κύστεως μετά από μια μέση παρακολούθηση 9 ετών. Επίσης έδειξε ότι η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος αυξάνει οριακά τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. ⁽⁶²⁾ Όμοια αποτελέσματα έδειξε ακόμη μια μεγαλύτερη έρευνα που περιλάμβανε 1.558.848 συμμετέχοντες, ότι το κόκκινο κρέας δεν συσχετίζεται με τον καρκίνου της ουροδόχου κύστης, αλλά η κατανάλωση επεξεργασμένου κρέατος πιθανώς να σχετίζεται με την εμφάνιση του καρκίνου αυτού. ⁽⁶³⁾ Ωστόσο αυτά τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν και σε άλλες μελλοντικές έρευνες.

Επίσης μια άλλη συστηματική μελέτη, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν μέτρια ως σημαντικά επιδημιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η κατανάλωση χοιρινού κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος και κονσερβοποιημένου κρέατος αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. ⁽⁴⁹⁾

- Φρούτα και λαχανικά

Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν πολλές βιταμίνες, μέταλλα και άλλα στοιχεία ευεργετικά για την πρόληψη του καρκίνου γενικότερα. ⁽⁶⁴⁾ Προηγούμενες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές έχουν δείξει βελτιωμένη ανοσολογική λειτουργία, ενισχυμένη αντιοξειδωτική δράση και μειωμένη οξειδωτική βλάβη του DNA για άτομα που ακολουθούν διατροφή πλούσια σε φρούτα και λαχανικά. Επίσης η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου συνέστησε κατανάλωση μεγαλύτερη των 2,5 φλυτζανιών λαχανικών και φρούτων καθημερινά για την πρόληψη του καρκίνου. ⁽⁶⁵⁾

Ωστόσο όσον αφορά τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης η μελέτη EPIC δε βρήκε προφανή σχέση μεταξύ κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων. Μόνο όταν συγκρίνονταν τα άτομα που συνδύαζαν υψηλή κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών σε σύγκριση με εκείνους που κατανάλωναν λιγότερο, υπήρχε ο κίνδυνος του καρκίνου οριακά σημαντικός. ⁽⁶⁶⁾

Επιπλέον δεν υπήρξαν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την επίδραση των εσπεριδοειδών στη πρόληψη αυτού του καρκίνου. Ωστόσο ο Brinkman και η ομάδα του ⁽⁴⁹⁾, έδειξαν ότι τα εσπεριδοειδή καθώς και τα μήλα και οι ντομάτες φαίνεται να είναι βοηθούν στη μείωση του κινδύνου της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον η κατανάλωση σταυρανθή λαχανικών φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Τα λαχανικά αυτά περιέχουν συγκεκριμένα γλυκοζινολικά. Κατά την παρασκευή των τροφίμων, αυτά τα λαχανικά μετατρέπονται σε ισοθειοκυανικά, τα οποία μεταβάλλουν τον μεταβολισμό των καρκινογόνων. ⁽⁶⁷⁾

Η συγκεκριμένη ισομορφή του ενζύμου που επάγεται μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Ωστόσο παραμένει αμφιλεγόμενη αν η πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μπορεί να βοηθήσει στη πρόληψη ή να προκαλέσει καρκίνο της ουροδόχου κύστης. ⁽⁶⁸⁾

- Συμπληρώματα διατροφής

Ο Hotaling και οι συνεργάτες του ⁽⁶⁹⁾, ανέλυσαν τον αντίκτυπο της μακροχρόνιας χρήσης συμπληρωματικών βιταμινών και ανόργανων ουσιών στον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως σε μια μελέτη με περίπου 80.000 άτομα (VITamins), μετά από μια μέση παρακολούθηση 6 ετών, φάνηκε ότι κανένα συμπλήρωμα δε σχετίζεται σημαντικά με την εμφάνισή του. Δεν υπήρξε επίσης συσχέτιση της πρόσληψης σεληνίου και βιταμίνης E και εμφάνισης του καρκίνου σε μια δευτερογενή ανάλυση. ⁽⁷⁰⁾

Άλλες βιταμίνες όπως είναι η βιταμίνη A και η β καρωτένη έχουν θεωρηθεί προστατευτικές έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. ⁽⁷¹⁾ Συγκεκριμένα άτομα που προσλαμβάνουν πολύ μικρές ποσότητες αυτών των βιταμινών έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Επιπλέον έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η βιταμίνη A μπορεί να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου που προκαλείται από τα χημικά καρκινογόνα. Αυτό είχε σαν συνέπεια τη χρήση των ρητινοειδών ως δυνητικό χημειοπροστατευτικό παράγοντα στους ασθενείς με ιστορικό επιφανειακού όγκου της ουροδόχου κύστεως.

Επιπλέον συμπληρώματα διατροφής που εμπεριέχουν βιταμίνες B, C και E φαίνεται να έχουν θετική συσχέτιση με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. ⁽⁷²⁾

- Βιταμίνη D

Μελέτες έχουν δείξει ότι άτομα που εμφανίζουν υψηλές συγκεντρώσεις 25 (OH) D σχετίζονται με μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως. ⁽⁷³⁾

Συγκεκριμένα μελέτες έχουν δείξει ότι τα χαμηλά επίπεδα συγκεντρώσεων της 25 υδροξυβιταμίνης D στον ορό του αίματος, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της κύστης. ⁽⁷⁴⁾ Ενώ άτομα με υψηλά επίπεδα συγκεντρώσεων της 25 υδροξυβιταμίνης D στον ορό του αίματος, έχουν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. ⁽⁷⁵⁾

Η αποτελεσματικότερη τιμή της 25 υδροξυβιταμίνης D που προτείνεται είναι τα 74 nmol/L. Βρέθηκε ότι αν η τιμή της βιταμίνης αυτής είναι πάνω από αυτά τα όρια, μπορεί να υπάρξει ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης της ουροδόχου κύστεως έως 60%. ⁽⁷⁶⁾

- Σελήνιο

Το σελήνιο είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο, αντιοξειδωτικό και με πιθανές αντινεοπλασματικές ιδιότητες. Η ημερήσια δόση σεληνίου που συνιστάται ως συμπλήρωμα διατροφής είναι τα 200μg. Μέχρι πρότινος επικρατούσε επιδημιολογική απόδειξη ότι φυσιολογικές συγκεντρώσεις σεληνίου έχουν αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Πέντε μελέτες έδειξαν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, συμπεριλαμβανομένης και μιας ανάλυσης περιπτώσεων ελέγχου. ⁽⁷⁷⁾ Ωστόσο αν η δράση του σεληνίου επιδρά αρνητικά στην εκδήλωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι ακόμη αμφιλεγόμενη.

- Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και αποτελείται από μια ομάδα ενώσεων, δηλαδή από τις α-,β-, γ-, δ- τοκοφερόλες και από τις α-, β-, γ-, δ- τοκοτριενόλες. Η κύρια πηγή της βιταμίνης E είναι τα φυτικά έλαια. Η α-τοκοφερόλη θεωρείται η πιο ενεργά βιολογική μορφή και είναι η πιο καλά μελετημένη από τις υπόλοιπες. Ορισμένες μελέτες παρατήρησης δείχνουν την αντίστροφη σχέση της βιταμίνης E με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Συγκεκριμένα σε αυτές τις μελέτες εντοπίστηκαν μειωμένες συγκεντρώσεις βιταμίνης E στο πλάσμα ορού των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως. ^(78,79)

Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης E για μεγάλο χρονικό διάστημα (περισσότερα από 10 χρόνια) έχει αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως κατά 30% και μείωση της θνητότητας κατά 40%. ^(80,81) Η κατανάλωση βιταμίνης για μικρότερο χρονικό διάστημα δεν έδειξε κανένα αποτέλεσμα.

⁽⁸¹⁾

Άλλες επιδημιολογικές μελέτες, ωστόσο δεν έδειξαν ότι η βιταμίνη E μπορεί να αποτρέψει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης. ⁽⁸²⁾ Επομένως η δράση της βιταμίνης E για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι ακόμη αμφιλεγόμενη.

- Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) είναι μια υδατοδιαλυτή αντιοξειδωτική βιταμίνη που αποτρέπει τη δημιουργία ελεύθερων ριζών στον οργανισμό. Μελέτες δείχνουν ότι παρ' όλου την ιδιότητά της αυτή, η υψηλή κατανάλωση ασκορβικού νατρίου μπορεί να προάγει το σχηματισμό καρκίνου στην ουροδόχο κύστη. ⁽⁸³⁾

Ωστόσο τα επιδημιολογικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Συγκεκριμένα η κατανάλωση βιταμίνης C για περισσότερο από 10 χρόνια φάνηκε να συσχετίζεται με 27% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου. ⁽⁸⁰⁾ Άλλες μελέτες ωστόσο δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης C και του κινδύνου του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. ⁽⁸¹⁾

- Τεχνητά γλυκαντικά

Δεν υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά δεδομένα για τη στήριξη της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης τεχνητών γλυκαντικών ουσιών και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης, παρά της παλαιότερες μελέτες σε ζώα που έδειξαν μια σχετική θετική σχέση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης με την υπερβολική έκθεση σε σακχαρίνη. ⁽⁴⁹⁾

- Σόγια

Η σόγια είναι πλούσια σε ισοφλαβόνες, κυρίως γκενιστεΐνη και δαϊδεζίνη, και έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αρκετών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου του προστάτη. ⁽⁸⁴⁾ Επιδημιολογικά στοιχεία, ωστόσο, υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης με αυξημένη κατανάλωση σόγιας. Από τρεις δημοσιευμένες έρευνες που εντοπίστηκαν σε μια συστηματική ανασκόπηση, δυο έδειξαν θετική συσχέτιση με την καρκινογένεση στην ουροδόχο κύστη και μια δεν έδειξε κανέναν συσχετισμό. Επίσης, οι έρευνες που έδειξαν θετική συσχέτιση, φάνηκε ότι ο κίνδυνος του καρκίνου της ουροδόχου κύστης να αυξήθηκε κατά δύο φορές με τη πρόσληψη σόγιας μέσω της διατροφής. ⁽⁴⁹⁾

- Γάλα – ξινόγαλα

Το γάλα και τα προϊόντα γιαουρτιού έδειξαν να έχουν προστατευτική δράση έναντι της νόσου. ⁽⁸⁵⁾

- Α – λινολεϊκό οξύ και φυτικό λίπος

Ο Brinkman και οι συνεργάτες του ⁽⁸⁶⁾ σε μια μελέτη πρότειναν μια τάση ως προς την επίδραση του είδους του λίπους στη μείωση της πιθανότητας για εμφάνιση καρκίνου ουροδόχου κύστεως με αυξημένη πρόσληψη α-λινολεϊκού οξέος και φυτικού λίπους.

- Κορεσμένο λίπος

Προηγούμενες μελέτες έδειξαν γενικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης με αυξημένη πρόσληψη λίπους. Μια συστηματική ανασκόπηση 10 ερευνών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχουν μέτρια ως σημαντικά στοιχεία συσχέτισης της κατανάλωσης κορεσμένου λίπους με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου ουροδόχου κύστεως. ⁽⁴⁹⁾

- Δείκτης μάζας σώματος

Μια κλινική μελέτη AARP Diet and Health Study που περιελάμβανε 500.000 συμμετέχοντες, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος κατά 28% του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε παχύσαρκα άτομα σε σύγκριση με τα μη. ⁽⁸⁷⁾ Σε αυτή τη μελέτη δεν σχετίστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου της κύστεως με τον δείκτη μάζας σώματος των συμμετεχόντων.

Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί κάποια επίδραση του δείκτη μάζας σώματος ως μία άλλη παράμετρος της διατροφής στην καλύτερη διάγνωση ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως. ⁽⁸⁸⁾

Συμπεράσματα

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελεί μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία. Οι διατροφικοί παράγοντες επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης και επανεμφάνισης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σύμφωνα με όλα τα παραπάνω και μπορεί να προσφέρουν καινοτόμες θεραπείες για την πρόληψη. Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω, παρ' όλου που δεν υπήρξαν μεγάλες, κλινικές δοκιμές τα τρόφιμα που φαίνεται να βοηθούν στην πρόληψη ή στην αντιμετώπιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι τα καρότα, το σελήνιο, τα λαχανικά, τα φρούτα, το ακόρεστο λίπος, το γάλα και τα προϊόντα γιαουρτιού, τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε βιταμίνη Α, καθώς και τα συμπληρώματα βιταμίνης D. Οι διατροφικές συνήθειες για τις οποίες τα θεραπευτικά οφέλη δεν είναι ακόμη αποδεδειγμένα περιλαμβάνουν τα τεχνητά γλυκαντικά, τη βιταμίνη C και E, τις πολυβιταμίνες και τη συνολική πρόληψη υγρών. Ακόμη οι διατροφικές συνήθειες που αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου της ουροδόχου κύστης περιλαμβάνουν το χοιρινό και το ψητό κρέας, το λίπος, τη σόγια και την υπερβολική κατανάλωση καφεΐνης και του τσαγιού ματέ. (πίνακας 1)

Παρόλο που τα δεδομένα αυτά είναι παρατηρητικά, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως οδηγός για την καλύτερη ασπίδα έναντι του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε κλινικές μελέτες. Αυτές οι διατροφικές συστάσεις παρεμβαίνουν γενικότερα στον υγιεινό τρόπο ζωής του ανθρώπου και βασίζονται στην αλλαγή διατροφής, ειδικά στην αύξηση της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων και στη μείωση της πρόσληψης κρέατος και λίπους και έχουν αποδεδειγμένα οφέλη και μη για τη συνολική υγεία αυτού. Μια αξιοσημείωτη εξαίρεση είναι η συμπλήρωση σεληνίου, η οποία έχει συσχετιστεί με ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο διαβήτη. ⁽⁸⁹⁾ Έτσι σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης θα πρέπει να δίνετε μετά από περαιτέρω εξετάσεις. Ως συνέπεια όλων αυτών, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι τα τρόφιμα παραμένουν στο επίκεντρο της παροχής συμβουλών διατροφικά μεταξύ των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης.

Παρόλα αυτά, μια τεράστια πρόκληση έγκειται στο να καθοριστεί οριστικά εάν αυτές και άλλες διαιτητικές προσεγγίσεις μειώνουν οριστικά τον κίνδυνο εμφάνισης, υποτροπής και εξέλιξης του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Ο ενθουσιασμός για τις μελέτες πρόληψης του καρκίνου που χρησιμοποιούν συμπληρώματα μικροθρεπτικών συστατικών έχουν αποσταλεί μετά από αρκετές μεγάλες, υψηλού προφίλ κλινικές δοκιμές - ATBC, SELECT, Physicians Health Study 2 - που απέτυχαν να αποδείξουν οφέλη αυτών των παραγόντων για την πρόληψη ποικίλων διαφορετικών μορφών καρκίνου.

Πιθανές εξηγήσεις για την έλλειψη αποτελεσματικότητας των συμπληρωμάτων αυτών στην πρόληψη του καρκίνου περιλαμβάνουν λανθασμένες δοσολογίες, ατελή σχεδιαστικά στοιχεία μελέτης, λανθασμένες ερμηνείες προηγούμενων παρατηρητικών ενδείξεων και, μια ενδιαφέρουσα έννοια, ότι η απομάκρυνση της ένωσης από τα μακροθρεπτικά συστατικά τροποποιεί ή απενεργοποιεί τις αντικαρκινογόνες ιδιότητές της, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες.

Από μια άλλη μεριά ένα από τα μελλοντικά βήματα που θα πρέπει να λάβουν υπόψη τους οι ερευνητές είναι εάν μπορεί να επηρεαστεί το μικροβιακό φορτίο που υπάρχει φυσιολογικό στην ουροδόχο κύστη από τη διατροφή. Όπως είναι γνωστό τα ούρα έχουν θεωρηθεί ως ένα σχεδόν στείρο βιολογικό υγρό, είναι πλέον πολύ γνωστό ότι οι μικροοργανισμοί που υπάρχουν στο επίπεδο της ουροφόρου οδού έχουν ρόλο στη διατήρηση της υγείας των ούρων.⁽⁹⁰⁾ Στην πραγματικότητα, οι διατροφικές επιλογές μπορούν να επηρεάσουν δραστικά το μικροβιακό σύστημα της ουροφόρου οδού⁽⁹¹⁾, όπως για παράδειγμα οι συγκεκριμένοι μεταβολίτες των ουσιών που εισάγονται μέσω μιας δίαιτας πλούσιας σε φυτικές τροφές μπορεί να είναι βακτηριοστατικές ή ακόμα και να παρουσιάζουν αντιβιοτική δραστηριότητα. Για το λόγο αυτό, μια βαθύτερη διερεύνηση της μικροβιακής της ουροδόχου κύστης και του τρόπου με τον οποίο μπορεί να επηρεαστεί από διαιτητικές επιλογές θα μας οδηγήσει λογικά στην επανεξέταση των προληπτικών προσεγγίσεων για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Πίνακας 1: Συσχέτιση της διατροφής με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Κατανάλωση	Συσχέτιση	Σχόλια
Μικροθρεπτικά συστατικά		
Καροτενοειδή, Ρετινοειδή	Ενδεχομένως μειωμένος κίνδυνος	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Σελήνιο	Μειωμένος κίνδυνος	Αύξηση πρόσληψης
Βιταμίνη Ε	Ενδεχομένως μειωμένος κίνδυνος	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Βιταμίνη C	Ασαφής–Ενδεχομένως μειωμένος κίνδυνος	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Πολυβιταμίνες	Ασαφής–Ενδεχομένως μειωμένος κίνδυνος	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Βιταμίνη Α	Μειώνει τον κίνδυνο	Αύξηση πρόσληψης
Βιταμίνη D	Μειώνει τον κίνδυνο	Αύξηση πρόσληψης
Μακροθρεπτικά συστατικά		
Κρέας	Αυξάνει τον κίνδυνο	Μείωση πρόσληψη
Λαχανικά	Μειώνει τον κίνδυνο	Αύξηση πρόσληψης
Καρότα	Μειώνει τον κίνδυνο	Αύξηση πρόσληψης
Φρούτα	Μειώνει τον κίνδυνο	Αύξηση πρόσληψης
Σόγια	Ασαφής–Ενδεχομένως αυξάνει τον κίνδυνο	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Λίπος	Αυξάνει τον κίνδυνο	Μείωση
Άλλοι διατροφικοί παράγοντες		
Ποσότητα κατανάλωσης υγρών	Ασαφής	Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση
Αλκοόλ	Καμία συσχέτιση	
Καφές	Αυξάνει τον κίνδυνο	Κίνδυνος κυρίως παρατηρήθηκε για 5 έως 10 φλιτζάνια ανά ημέρα
Τσάι (γενικά)	Καμία	Κανένας κίνδυνος από την κατανάλωση τσαγιού, γενικά.
Τσάι ματέ	Αυξάνει τον κίνδυνο	Αποφυγή κατανάλωσης
Τεχνικά γλυκαντικά	Καμία	Δεν υπάρχει γνωστός κίνδυνος καρκίνου της ουροδόχου κύστης από μέτρια κατανάλωση τεχνικών γλυκαντικών

Βιβλιογραφία

1. Freedman, N.D., Silverman, D.T., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A., and Abnet, C.C. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women [published correction appears in JAMA 2011;306:2220]. JAMA. 2011; 306: 737–745.
2. Samanic, C., Kogevinas, M., Dosemeci, M. et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender [published correction appears in Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:1568]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006; 15: 1348–1354.
3. Jiang, X., Yuan, J.M., Skipper, P.L., Tannenbaum, S.R., and Yu, M.C. Environmental tobacco smoke and bladder cancer risk in never smokers of Los Angeles County. Cancer Res. 2007; 67: 7540–7545.
4. Χανιώτης Φ (2009), Φυσιολογία, Αθήνα, ιατρ. εκδ. Λίτσας.
5. Ros, M.M., Gago-Dominguez, M., Aben, K.K. et al. Personal hair dye use and the risk of bladder cancer: a case-control study from The Netherlands. Cancer Causes Control. 2012; 23: 1139–1148.
6. Τούντας Γ., 2008. Υπηρεσίες υγείας. Οδυσσέας, Αθήνα
7. IARC, 1999 Negri and La Vecchia, 2001.
8. Ferlay J, Soerjomatarm I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015; 136: E359-E386.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017;67:7-30. 10.3322/caac.21387.
10. MacKenzie, T., Zens, M.S., Ferrara, A., Schned, A., and Karagas, M.R. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. Cancer. 2011; 117.1552–1556.

11. Lewis, J.D., Ferrara, A., Peng, T. et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 916–922.
12. Michaud, D.S., Kogevinas, M., Cantor, K.P. et al. Total fluid and water consumption and the joint effect of exposure to disinfection by-products on risk of bladder cancer. *Environ Health Perspect*. 2007; 115: 1569–1572.
13. Sexton WJ, Wiegand LR, Correa JJ, Politis C, Dickinson SI, Kang LC. Bladder cancer: A review of non-muscle invasive disease. *Cancer Control* 2010; 17(4): 256-268.
14. Villanueva, C.M., Cantor, K.P., King, W.D. et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*. 2006; 118: 2040–2047.
15. Koroukian SM, Bakaki PM, Raghavan D. Survival disparities by Medicaid status: an analysis of 8 cancers. *Cancer* 2012;118:4271-9. 88.
16. Abern MR, Dyde AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol*. In press.
17. Ros, M.M., Bas Bueno-de-Mesquita, H.B., Büchner, F.L. et al. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2011; 128: 2695–2708.
18. Princilla Lemone, Karen Burke,(2006) Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική, τομ. 2, σελ 403, 405 Ιατρ. Εκδ. Δ. Λαγός, Αθήνα.
19. Lemone, P., & Burke, K. (2006). Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική: Κριτική Σκέψη κατά τη Φροντίδα του Ασθενούς. Τόμος II. Σελ 502-507 (Επιμέλεια ελληνικής έκδοσης Παναουδάκη-Μπροκαλάκη, Η.). Αθήνα, Εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
20. Ζιάκας Γ., (2014). Εσωτερική Παθολογία. Σελ. 150-152, 154,156 Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις University Studio Press.

21. A M Kamat and others, Bladder cancer, *The Lancet*, 2016. Volume 388, Pages 276 - 2810.
22. American Cancer Society, 2016, *Survival Rates for Bladder Cancer*.
23. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Van Rhijn B, Compérat E, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J, Rouprêt M; members of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. Guidelines on Non-muscle Invasive Bladder Cancer. In: *EAU Guidelines*, edition presented at the 28th EAU Annual Congress, Milan 2013. ISBN 978-90-79754-71-7, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands.
24. C Nicolau, MD,¹ L Bunesch, MD,¹ L Peri, MD, R Salvador, MD,¹ J M Corral, MD,² C Mallofre, MD,³ and C Sebastia, MD¹, Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer, 2011 Dec; 84(1008): 1091–1099.
25. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA Guideline. *J Urol* 2012; 188: 2473-2481.
26. Tina Schubert, et al. *Ther Adv Urol*. 2017 Nov;9(11):251-260.
27. Atul B. Shinagare, et al. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):100-108.
28. Kirsten Bouchelouche, et al. *J Cancer Sci Ther*. ;Suppl 14(1):7692.
29. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature, Marc F. Botteman, Chris L. Pashos, Alberto Redaelli, Benjamin Laskin and Robert Hauser, *Pharmacoeconomics*. 2003;21(18):1315-30.
30. Recurrence and Progression of Disease in Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to Treatment Strategy Bas W.G. van Rhijn, Maximilian Burger, Yair Lotan, Eduardo Solsona, Christian G. Stief, Richard J. Sylvester, J. Alfred Witjes, Alexandre R. Zlotta, *European Urology* 56 (2009) 430–442.

31. Vom Dorp F, Eisenhardt A, Göbell PJ, Gschwend J, Jäger T, Jakse G, Jocham D, Karl A, Krege S, Lümmen G, Otto T, Rettenmeier A, Rödel C, Rübber H, Schenck M, Schmid KW, Stief C, Stöckle M, Zaak D. Harnblasenkarzinom. In: Rübber H. Uroonkologie. 5. Auflage Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
32. Villanueva, C.M., Silverman, D.T., Murta-Nascimento, C. et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control*. 2009; 20: 121–127.
33. Pelucchi, C., Galeone, C., Tramacere, I. et al. Alcohol drinking and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2012; 23: 1586–1593.
34. Donat, S.M., Bayuga, S., Herr, H.W., and Berwick, M. Fluid intake and the risk of tumor recurrence in patients with superficial bladder cancer. *J Urol*. 2003; 170: 1777–1780.
35. Büchner, F.L., Bueno-de-Mesquita, H.B., Ros, M.M. et al. Variety in vegetable and fruit consumption and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011; 128: 2971–2979.
36. Hotaling, J.M., Wright, J.L., Pocobelli, G., Bhatti, P., Porter, M.P., and White, E. 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*. 2011; 185: 1210–1215.
37. Lotan, Y., Goodman, P.J., Youssef, R.F. et al. Evaluation of vitamin E and selenium supplementation for the prevention of bladder cancer in SWOG coordinated SELECT. *J Urol*. 2012; 187: 2005–2010.
38. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. *Campbell-Walsh Urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
39. McGeown J.G.(2012), *Φυσιολογία*, Αθήνα, ιατρ. εκδ. Παρισιάνου Α.Ε.
40. Buzzeo BD, Heisey DM, Messing EM. Bladder cancer in renal transplant recipients. *Urology* 1997; 50(4): 525-528.

41. Messing EM. Urothelial tumors of the bladder. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
42. World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (1997) Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research.
43. Katsougianni K, Skalkidis Y, Petridou E, et al. Diet and Peripheral Arterial Occlusive Disease: The role of Poly-, Mono-, and Saturated Fatty Acids. *Am J Epidemiol* 1991; 133:24-31.
44. Αντωνία Τριχοπούλου, Παγώνα Λάγιου. Διατροφή και Υγεία. Προληπτική Ιατρική & Δημόσια Υγεία. Δ. Τριχόπουλος, Β. Καλαποθάκη, Ε. Πετρίδου. Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Β΄ έκδοση, Αθήνα 2000, σελ: 399-426.
45. Τούντας Γ., 2008. Υπηρεσίες υγείας. Οδυσσέας, Αθήνα
46. Vander A., Sherman J., Luciano D., and Tsakopoulos M., Φυσιολογία του Ανθρώπου Αθήνα 2011.
47. Ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα Ιατρική Φυσιολογία Ganong's, Κύπρος 2014.
48. Presented By Matt Galsky at 2014 ASCO Annual Meeting.
49. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008:25-36.
50. Silverman DT, Alguacil J, Rothman N, et al. Does increased urination frequency protect against bladder cancer? *Int J Cancer.* 2008;123:1644-1648.
51. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al. Guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2013. *Eur Urol* 2013; 64:639–653.

52. Villanueva CM, Cantor KP, King WD, et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J. Cancer*. 2006;118:2040-2047.
53. Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C. Coffee and alcohol consumption and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008:37-44.
54. Yang CS, Wang H, Li GX, et al. Cancer prevention by tea: evidence from laboratory studies. *Pharmacol Res* 2011; 64: 113-22.
55. Bates MN, Hopenhayn C, Rey OA, et al. Bladder cancer and mate consumption in Argentina: a case-control study. *Cancer Lett*. 2007; 246:268-273.
56. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. *BMC Cancer*. 2007;7:57-64.
57. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, et al. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2001;30:353-362
58. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359–E386.
59. Sebastien A., Jacques F., Soerjomataram I., Znaor A., Jemal A., Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends 2016.
60. Sakauchi F, Mori M, Washio M, et al. Dietary habits and risk of urothelial cancer incidence in the JACC study. *J Epidemiol*. 2005; 15(suppl 2):S190-S195.
61. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, et al. Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10:453-458.
62. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *PLoS Med*. 2007;4:e325.

63. Fei Li, Shengli An, Lina Hou, Pengliang Chen, Chengyong Lei, and Wanlong Tan. Red and processed meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7(8): 2100–2110.
64. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007.
65. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:30–67.
66. H. Fajkovic, J.A. Halpern, E.K. Cha, et al. Impact of gender on bladder cancer incidence, staging, and prognosis *World J Urol*, 29 (2011), pp. 457-463
67. Abbaoui B, Riedl KM, Ralston RA, et al. Inhibition of bladder cancer by broccoli isothiocyanates sulforaphane and erucin: Characterization, metabolism and interconversion. *Molecular Nutrition & Food Research* 2012; 56: 10.1002/mnfr.201200276.
68. Chang Xu, Xian-Tao Zeng, Tong-Zu Liu, Chao Zhang, Zhong-Hua Yang, Sheng Li, and Xiao-Yan Chen. *Fruits and Vegetables Intake and Risk of Bladder Cancer* 2015.
69. J. Palou, R.J. Sylvester, O. Rodríguez Faba, et al. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin *Eur Urol*, 62 (2012), pp. 118-125.
70. D.S. Yee, N.M. Ishill, W.T. Lowrance, H.W. Herr, E.B. Elkin Ethnic differences in bladder cancer survival *Urology*, 78 (2011), pp. 544-549.
71. Μ.Δ. Μελέκος, Η.Χ. Μητσογιάννης. "Νεοπλάσματα ουροδόχου κύστης". Στο "Σύγχρονη Ουρολογία", 1η Έκδοση, Αθήνα: Εκδ. Παρισιάνος; 2005.

72. Al-Zalabani AH, Stewart KF, Wesselius A, et al. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2016;31:811-51. 10.1007/s10654-016-0138-6.
73. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D, : Vitamin d and cancer risk and mortality: State of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev* 39(1):28-48, 2017.
74. Jóźwicki W1,2, Brożyna AA3,4, Siekiera J5, Slominski AT6,7. Expression of Vitamin D Receptor (VDR) Positively Correlates with Survival of Urothelial Bladder Cancer Patients. *Int J Mol Sci.* 2015 Oct 15;16(10):24369-86.
75. Zhang H, Zhang H, Wen X, Zhang Y, Wei X, Liu T. Vitamin D Deficiency and Increased Risk of Bladder Carcinoma: A Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(5):1686-92.
76. Zhao Y1, Chen C2, Pan W3, Gao M4, He W3, Mao R1, Lin T5, Huang J3. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrition.* 2016 May;32(5):515-23.
77. Zeegers MP, Goldbohm RA, Bode P, et al. Prediagnostic toenail selenium and risk of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11:1292-1297.
78. Liang D, Lin J, Grossman HB, et al. Plasma vitamins E and A and risk of bladder cancer: a case-control analysis. *Cancer Causes Control.* 2008;19:981-992.
79. Yalcin O, Karatas F, Erulas FA, et al. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *BJU Int.* 2004;93: 863-866.
80. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, et al. Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol.* 2000;152:1145-1153.
81. Jacobs EJ, Henion AK, Briggs PJ, et al. Vitamin C and vitamin E supplement use and bladder cancer mortality in a large cohort of US men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1002-1010.

82. Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are retinol, vitamin C, vitamin E, folate and carotenoids intake associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands cohort study. *Br J Cancer*. 2001;85:977-983.
83. Cohen SM, Anderson TA, de Oliveira LM, et al. Tumorigenicity of sodium ascorbate in male rats. *Cancer Res*. 1998;58:2557-2561.
84. Silberstein J, Parsons JK. Current concepts in diet and prostate cancer. *J Aging Health*. 2008;4:495-505.
85. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. 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* 2008; 88(4): 1083-1087.
86. Brinkman MT, Karagas MR, Zens MS, Schned AR, Reulen RC, Zeegers MP. 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* 2011;106:1070-7.
87. Koebnick C, Michaud D, Moore SC, et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1214-1221.
88. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
89. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the selenium and vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Am Med Assoc*. 2009;301:39-51.
90. Longo TA, Gopalakrishna A, Fantony JJ, et al. Effect of diet on bladder cancer survivors. *J Clin Oncol* 2016;34:abstr 437.
91. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, et al. The microbiome of the urinary tract--a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015;12:81-90. 10.1038/nrurol.2014.3