



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών Πανεπιστημίων Αθηνών
Ιατρική Σχολή

Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική

Διευθυντής:

Χαράλαμπος Δεληβελιώτης, Καθηγητής Ουρολογίας

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΟΜΕΤΡΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ
ΣΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ:
ΜΙΑ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΜΑΡΤΥΡΩΝ**

ΛΑΖΑΡΟΣ ΤΖΕΛΒΕΣ
ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2023

Ημερομηνία υποβολής της αίτησης εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής: 15-01-2020

Ημερομηνία ορισμού της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 20-05-2020

Ημερομηνία ορισμού του θέματος της Διδακτορικής Διατριβής: 05-08-2020

Ημερομηνία κατάθεσης της πρώτης έκθεσης προόδου: 18-01-2022

Ημερομηνία κατάθεσης της δεύτερης έκθεσης προόδου: 21-02-2023

Ημερομηνία κατάθεσης της τρίτης έκθεσης προόδου: 07-03-2023

Ημερομηνία κατάθεσης της Διδακτορικής Διατριβής: 22-05-2023

Ημερομηνία παρουσίασης της Διδακτορικής Διατριβής: 19-06-2023

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Αθηνών: Καθηγητής Ιατρικής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

(Επιβλέπων Διατριβής) : Σκολαρικός Ανδρέας, Καθηγητής Ουρολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα

(Μέλος) : Δεληβελιώτης Χαράλαμπος, Καθηγητής Ουρολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα

(Μέλος) : Βαρκαράκης Ιωάννης, Καθηγητής Ουρολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Δεληβελιώτης Χαράλαμπος, Καθηγητής Ουρολογίας
Αλαμανής Χρήστος, Καθηγητής Ουρολογίας
Σκολαρικός Ανδρέας, Καθηγητής Ουρολογίας
Στραβοδήμος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ουρολογίας
Βαρκαράκης Ιωάννης, Καθηγητής Ουρολογίας
Παπατσώρης Αθανάσιος, Καθηγητής Ουρολογίας
Μητσογιάννης Ηρακλής, Καθηγητής Ουρολογίας

Βαθμός Παρουσίασης: Άριστα

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, Άρθρο 202, Παράγραφος 2, Νόμος 5343)

Ευχαριστίες

Η συλλογή και καταγραφή των δεδομένων των ασθενών για την εκπόνηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής πραγματοποιήθηκαν στη Β΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η συμβολή του Καθηγητή Ουρολογίας κ. Ανδρέα Σκολαρίκου ως επιβλέπων της Διατριβής αλλά και των Καθηγητών Ουρολογίας κ. Χαράλαμπου Δεληβελιώτη και Ιωάννη Βαρκαράκη, υπήρξε καθοριστική για την εκπόνηση της παρούσας Διατριβής, τόσο όσον αφορά την επιλογή θέματος όσο και την καθοδήγηση καθ' όλη την πορεία της πραγματοποίησης της. Ως εκ τούτου τους ευχαριστώ θερμά καθώς πέρα από τη βοήθεια τους για την εκπόνηση της Διατριβής υπήρξαν εξαιρετικοί δάσκαλοι και εκπαιδευτές όχι μόνο στην εκμάθηση της Χειρουργικής και Κλινικής Ουρολογίας, αλλά και στη μεταλαμπάδευση του δέοντος ήθους απέναντι στον ασθενή που θα με συνοδεύει στο εξής.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της Β΄ Πανεπιστημιακής Ουρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, των Καθηγητών Ουρολογίας κ. Αθανάσιου Παπατσώρη και κ. Ηρακλή Μητσογιάννη, του Διευθυντή ΕΣΥ κ. Λιβαδά Κωνσταντίνου και του Επιμελητή κ. Μπερδεμπέ Μαρίνου για όλη τη στήριξη τους. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους συνειδικευόμενους μου για τη συμπαράστασή τους καθ' όλη την κοινή προσπάθεια για την ολοκλήρωση της ειδικότητας.

Κλείνοντας θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου σε όλη την οικογένεια μου και τη σύζυγο μου για όλη τη στήριξη σε αυτή την επίπονη και μακρόχρονη διαδρομή, καθώς δίχως αυτά τα εφόδια δε θα είχε ολοκληρωθεί η προσπάθεια.

Αθήνα, Μάρτιος 2023

Λάζαρος Τζελβές

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

(αρχαία ελληνική γλώσσα)

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃς κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε.

Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωντέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρῃεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἰοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί.

Διαιτήμασί τε χηρῖσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμήν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν.

Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑψηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῶς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμήν.

Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε.

Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμαίων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων.

Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπιῆς κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἂ μὴ χηρῖποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρῃετα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα.

Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. Παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τὰναντία τουτέων.

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

(νεοελληνική γλώσσα)

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία. Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω.

Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη. Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου.

Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους.

Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

Στους δασκάλους μου που μου έδωσαν την παραίνεση και την γνώση για να γίνω αυτό που είμαι. Στους γονείς μου που με δύναμη, στοργή και αφοσίωση μου έδειξαν τον δρόμο. Στη γιαγιά μου που καθ' όλη την πορεία στάθηκε δίπλα με αξιοσημείωτη υπομονή και στοργή. Σε όλη την οικογένεια μου για τη διαρκή τους στήριξη και κατανόηση.

Στη σύζυγο και τα τέκνα μου για την αγάπη που μου χαρίζουν απλόχερα όλα αυτά τα χρόνια.

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΤΖΕΛΒΕΣ, M.D., MSc, PhDc, ECFMG

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα: Λάζαρος
Επίθετο: Τζελβές
Εθνικότητα: Ελληνική
Ημερομηνία Γέννησης: 27^η Ιουνίου 1989 (33 ετών)
Τόπος γέννησης: Ελλάδα, Καβάλα
Οικογενειακή κατάσταση: Έγγαμος
Τέκνα: Δύο
Ηλεκτρονική διεύθυνση: [Lazarostzelves@gmail.com](mailto: Lazarostzelves@gmail.com)
Διεύθυνση κατοικίας: Λαγουμιτζή 67, Αθήνα, 11744, Ελλάδα
Linkedin profile: www.linkedin.com/in/ltzelves
Αριθμός τηλεφώνου: (+30) 6944104974, (+44) 7778689652

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ

1. Μέλος του Γραφείου Ασθενών της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας Σεπ 2022-Παρών
2. Μέλος της Επιτροπής Ειδικευομένων της Société International Urologie Σεπ 2022-Παρών
3. Μέλος του European School of Urology (ESU) Working Group: Endoscopic Stone Treatment Αυγ 2022-Παρών
4. Associate member των Young Academic Urologists Working Group Endourology & Urolithiasis Απρ 2022-Παρών
5. Εκλεγμένο μέλος της τριμελούς επιτροπής ειδικευομένων των Ελλήνων ειδικευομένων Ουρολογίας Ιαν 2021-Δεκ 2022
6. Μέλος του European Society of Residents in Urology (ESRU) Ιαν 2021- Παρών
7. Associate Member in European Association of Urology Non-neurogenic Female Lower Urinary Tract Symptoms Panel Μαρ 2020-Παρών
8. Υποψήφιος Διδάκτωρ στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών Μάιο 2020-Παρών
9. Associate Member in European Association of Urology Urolithiasis-Bladder Stones Panel Νοεμ 2019-Παρών
10. Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών: "Clinical Trials: Design and Conduct"- Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Βαθμός Αποφοίτησης "Άριστα" 9.0/10 <http://clinicaltrials-msc.med.uoa.gr/>, Σεπ 2017-Ιουλ 2020

- | | | |
|-----|---|----------------------------|
| 11. | Ιατρική Σχολή Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
Βαθμός Αποφοίτησης “Λίαν Καλώς” 8.15/10, http://www.med.auth.gr/ | Οκτ 2007- Ιουλ 2013 |
| 12. | Στρατιωτική Σχολή Αξιωματικών Σωμάτων, http://ssas.army.gr/ | 2007 – 2013 |
| 13. | 3^ο Γενικό Λύκειο Μυτιλήνης – Λέσβος, Ελλάδα, http://3lyk-mytil.les.sch.gr/
Βαθμός Αποφοίτησης “Άριστα” 19.9/20 | Σεπ 2004- Μάιο 2007 |

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΕΙΣ

- | | | |
|----|--|------------------|
| 1. | Τίτλος Ειδικότητας στην Ουρολογία | Σεπ 2022 |
| 2. | United States Medical Licensing Examination (USMLE) Step 1, Score: 257 (1st pass)~90th percentile | Ιουλ 2015 |
| 3. | USMLE Step 2CK, Score: 272 (1st pass)~96th percentile | Ιουλ 2016 |
| 4. | USMLE Step 2 Clinical Skills (CS), Score: 1st pass | Οκτ 2016 |
| 5. | ECFMG Certification | Οκτ 2016 |
| 6. | USMLE Step 3, Score: 225 (1st pass) | Δεκ 2017 |

ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- | | | |
|----|---|--|
| 1. | Research Fellow in Urology at University College of London Hospitals | Ιαν 2023-Παρών |
| 2. | Clinical Fellow of Robotic Urology at University College of London Hospitals | Νοεμ 2022-Παρών |
| 3. | Ειδικευόμενος Ουρολογίας στη Β΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Σισμανόγλειο ΓΝΑ | Μάιος 2018-Μάιος 2022 |
| 4. | Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, ΑΟΝΑ “Άγιος Σάββας” | Οκτ 2016- Οκτ 2017 |
| 5. | Ιατρός στην κατασκήνωση φιλοξενίας προσφύγων στο Σχιστό | Μαρ 2016-Σεπ 2016 |
| 6. | Ιατρός στο Κεντρικό Ιατρείο Αθηνών (ΕΛ.ΑΣ), Πειραιώς 153, Αθήνα
https://www.kiath.gr/ | Νοεμ 2013 – Οκτ 2016 & Οκτ 2017- Μάιο 2018 & Μάιο 2022-Οκτ 2022 |
| 7. | Ιατρός για το Ebola triage κατά την επιδημία Ebola (2014-2015) | Νοεμ 2014 –Δεκ 2014 |
| 8. | Ιατρός Γενικών Καθηκόντων στο 401 Στρατιωτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Παθολογική και Χειρουργική Κλινική http://401.army.gr/ | Απρ 2014 –Ιουλ 2014 |
| 9. | Εξάσκηση στη Γενική Ιατρική στο Κέντρο Υγείας Σπατών | Νοεμ 2012 –Δεκ 2012 |

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

1. Circulating Tumour Cells as Biomarkers to Predict Prostate Cancer Metastasis for Treatment Stratification of Cancer (C-ProMeta-1) **2023**
2. Transurethral REsection and Single instillation intra-vesical chemotherapy Evaluation in bladder Cancer Treatment (RESECT) Study (BURST) **2022**
Clinical Investigator, Hospital Lead
3. The Investigation and DEtection of urological Neoplasia in paTlents reFerred with suspected urinary tract cancer: A multicentre analYsis (IDENTIFY) **2022**
Validation Study (BURST)
Clinical Investigator, Hospital Lead
4. CArdiovaSCulAr outcomes after abDominal surgery (CASCADE) (STARSurge Collaborative) **2022**
Clinical Investigator, Hospital Lead
5. CovidSurg - GlobalSurg Week **2020-2022**
Clinical Investigator, Hospital Lead
6. Artificial Intelligence Supporting CAncer Patients across Europe (ASCAPE Project) **Jan 2020-Dec 2022**
Funded by European Union-Horizon 2020
Clinical Investigator

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Juliebo-Jones P, Ulvik Ø, Beisland C, Somani B, Tzelves L, Gjengsto P, Asoy M, Arvei Moen C
"Device failure and adverse events related to single use and reusable flexible ureteroscopes: Findings and new insights from an 11-year analysis of the MAUDE database" Urol (2023)
2. COVIDSurg Collaborative, Tzelves L (amongst authors)

“Elective surgery system strengthening: development, measurement, and validation of the surgical preparedness index across 1632 hospitals in 119 countries” Lancet (2023)

3. Tzelves L, Tsikopoulos I, Sakalis V, Papathanasiou C, Samarinas M

“ The effect of pelvic floor muscle training in women with functional bladder outlet obstruction” Arch Gynecol Obstet (2023)

4. Juliebo-Jones P, Keller EX, Tzelves L, Beisland C, Somani BK, Gjengsto P, Asoy M, Ulvik Ø

“Paediatric kidney stone surgery: state-of-the-art review” Ther Adv Urol (2023)

5. Gambaro G, Tzelves L, Skolarikos A, Kanbay M, Ortiz A, Cozzolino M

“The new guidelines of the European Association of Urology on Urolithiasis: the urology-nephrology intersection” Nephrol Dial Transplant (2023)

6. Tzelves L, Katsimperis S, Bellos T, Berdempes M, Mitsogiannis I, Papatsoris A, Deliveliotis C, Varkarakis I, Skolarikos A

“Anthropometric characteristics and relationship with non-muscle invasive bladder cancer in Greece: A case-control study” Arch Ital Urol Androl (2023)

7. Mykoniatis I, Pyrgidis N, Tzelves L, Pietropaolo A, Juliebo-Jones P, De Coninck V, Hameed BNZ, Chaloupka M, Schulz GB, Stief C, Kallidonis P, Somani BK, Skolarikos A

“Assessment of single-probe dual-energy lithotripters in percutaneous nephrolithotomy: a systematic review and meta-analysis of preclinical and clinical studies” World J Urol (2023)

8. Chatzikrachtis N, Tzelves L, Geraghty R, Manolitsis I, Juliebo-Jones P, Pietropaolo A, Karavitakis M, Berdempes M, Markopoulos T, Somani B, Skolarikos A

“Complication rate after pediatric shock wave lithotripsy according to Clavien-Dindo grading system: results from a systematic review and meta-analysis of the existing literature” World J Urol (2023)

9. Katsimperis S, Tzelves L, Bellos T, Angelopoulos P, Tsikopoulos I, Mitsogiannis I, Papatsoris A

“ Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours: A pooled analysis of 498 cases” Arch Ital Urol Androl (2022)

10. Esperto F, Juliebo-Jones P, Keller EXC, Taily T, Mykoniatis I, De Coninck V, Pietropaolo A, Talso M, Sener ET, Tonyali S, Hameed BMZ, Ventimiglia E, Tzelves L, Tsaturyan A, Emiliani E, Papalia R, Scarpa RM

“ Urolithiasis in anomalous kidneys: RIRS or PCNL, this is the question. May ECIRS be the answer?” Minerva Urol Nephrol (2022)

11. Bapir R, Bhatti KM, Eliwa A, Garcia-Perdomo HA, Gherabi N, Hennessey D, Magri V, Mourmouris P, Ouattara A, Perletti G, Philipraj J, Stamatiou K, Tolani MA, Tzelves L, Trinchieri A, Buchholz N

" Risk of urinary stone formation associated to proton pump inhibitors: A systematic review and metaanalysis" Arch Ital Urol Androl (2022)
12. ICE-OUT (International Collaboration on Experiences and Opinions of Urology Trainees) Collaborators, Tzelves L (amongst authors)

" Findings from an international survey of urology trainee experience with prostate biopsy" BJUI (2022)
13. Tzelves L, Juliebo-Jones P, Manolitsis I, Bellos T, Mykoniatis I, Berdempes M, Markopoulos T, Lardas M, Hameed BMZ, Aggelopoulos P, Pietropaolo A, Somani BK, Varkarakis I, Skolarikos A

" Radiation protection measures during endourological therapies" Asian J Urol (2022)
14. Stamatakos P, Fragkoulis C, Glykas I, Tzelves L, Papadopoulos G, Stathouros G, Dellis A, Ntoumas K, Kostopoulou A, Deliveliotis C, Papatsoris A

" CLINICAL IMPACT OF ERG AND PTEN STATUS IN PROSTATE CANCER PATIENTS UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY: CLINICAL IMPACT OF ERG AND PTEN STATUS IN PROSTATE CANCER PATIENTS UNDERWENT RADICAL PROSTATECTOMY" Arch Ital Urol Androl (2022)
15. Katsimperis S, Tzelves L, Bellos T, Pikramenos K, Manolitsis I, Tsikopoulos I, Mitsogiannis I

" Cytoreductive nephrectomy for synchronous metastatic renal cell carcinoma. Is there enough evidence?" Arch Ital Urol Androl (2022)
16. Mitsogiannis I, Komninos C, Karakosta A, Papatsoris A, Skolarikos A, Tzelves L

"Glycogen deposition in the detrusor muscle of patients with bladder outlet obstruction (BOO) due to benign prostate hyperplasia (BPH); correlation with the urodynamic parameters." World J Urol (2022)
17. Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Davis NF, Petrik A, Neisius A, Gambaro G, Turk C, Thomas K, Somani B, Skolarikos A

"Reply to Ryan S. Hsi, John M. Hollingsworth, and Tatuki Koyama's Letter to the Editor re: Lazaros Tzelves, Robert Geraghty, Riccardo Lombardo, et al. Duration of Follow-up and Timing of Discharge from Imaging Follow-up, in Adult Patients with Urolithiasis After Surgical or Medical Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Guideline Panel on Urolithiasis." Eur Urol Focus. (2022)
18. Nic an Riogh AU, Monagas Arteaga S, Tzelves L, Karavitakis M, Nambiar AK

“Female Urethral Diverticula: a Contemporary Narrative Review of Aetiology, Diagnosis, and Treatment” Cur Blad Dysf Rep (2022)

19. Feretzakis G, Sakagianni A, Kalles D, Loupelis E, Tzelves L, Panteris V, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V

“Exploratory Clustering for Emergency Department Patients” Stud Health Technol Inform (2022)

20. Bellos TC, Tzelves L, Manolitsis IS, Katsimperis SN, Berdempes M, Skolarikos A, Karakousis N

“Frailty and benign prostatic hyperplasia: The thrilling underlying impact” Arch Ital Urol Androl (2022)

21. Archontakis-Barakakis P, Li W, Kalaitzoglou D, Tzelves L, Manolopoulos A, Giannopoulos S, Giamouzis G, Giannakoulas G, Batsidis A, Palaiodimos L, Ntaios G, Lip GYH, Kokkinidis DG

“ Effectiveness and safety of intracranial events associated with the use of direct oral anticoagulants for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of 92 studies” Br J Clin Pharmacol. (2022)

22. Geraghty R, Davis NF, Tzelves L, Lombardo R, Yuan C, Thomas K, Petrik A, Neisius A, Turk C, Gambaro G, Skolarikos A, Somani B

“ Best Practice in Interventional Management of Urolithiasis: An Update from the European Association of Urology Guidelines Panel for Urolithiasis” Eur Urol Focus (2022)

23. Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Davis NF, Petrik A, Neisius A, Gambaro G, Turk C, Thomas K, Somani B, Skolarikos A

“ Duration of Follow-up and Timing of Discharge from Imaging Follow-up, in Adult Psatients with Urolithiasis After Surgical or Medical Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Guideline Panel on Urolithiasis” Eur Urol Focus (2022)

24. Brain E, Geraghty R, Tzelves L, Mourmouris P, Chatzikrachtis N, Karavitakis M, Skolarikos A, Somani B

“ Outcomes of alpha-blockers as medical expulsive therapy following shockwave lithotripsy: a systematic review and meta-analysis” BJU Int (2022)

25. Bellos T, Tzelves L, Manolitsis I, Katsimperis S, Berdempes M, Skolarikos A, Karakousis N

“Sarcopenia in Urinary Bladder Cancer: Definition, Prevalence and Prognostic Value in Survival” Maedica (2022)

26. Feretzakis G, Sakagianni A, Kalles D, Loupelis E, Panteris V, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V

“ Using Machine Learning for Predicting the Hospitalization of Emergency Department Patients” Stud Health Technol Inform (2022)

27. Manolitsis I, Feretzakis G, Tzelves L, Kalles D, Loupelis E, Katsimperis S, Kosmidis T, Anastasiou A, Koutsouris d, Kofopoulou S, Verykios VS, Skolarikos A, Varkarakis I

“ Using Association Rules in Antimicrobial Resistance in Stone Disease Patients” Stud Health Technol Inform. (2022)

28. Tzelves L, Feretzakis G, Kalles D, Manolitsis I, Katsimperis S, Bellos T, Berdempes M, Anastasiou A, Koutsouris D, Kofopoulou S, Verykios VS, Skolarikos A, Varkarakis I

“ Cluster Analysis Assessment in Proposing a Surgical Technique for Benign Prostatic Enlargement” Stud Health Technol Inform (2022)

29. Argun OB, Mourmouris P, Saglican Y, Doganca T, Tuna MB, Kayhan CK, Yalcinkaya O, Tufek I, Kara H, Obek C, Ince U, Tzelves L, Skolarikos A, Kural AR

“ One step nucleic acid amplification (OSNA) for detection of lymph node metastasis during robotic radical prostatectomy for prostate cancer: A pilot study” Archives of Italian Urology and Andrology (2022)

30. Feretzakis G, Karlis G, Loupelis E, Kalles D, Chatzikyriakou R, Trakas N, Karakou E, Sakagianni A, Tzelves L, Petropoulou S, Tika A, Dalainas I, Kaldis V

“ Using Machine Learning Techniques to Predict Hospital Admission at the Emergency Department” Jour Crit Care Med (2022)

31. Nambiar AK, Arlandis S, Bo K, Cobussen-Boekhorst H, Constantini E, De Heide M, Farag F, Groen J, Karavitakis M, Lapitan MC, Manso M, Arteaga SM, An Riogh AN, O’Connor E, Omar MI, Peyronnet B, Phe V, Sakalis VI, Sihra N, Tzelves L, Van Poelgeest-Pomfret ML, Van den Bos TWL, Van der Vaart H, Harding CK

“ European Association of Urology Guidelines on the Diagnosis and Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 1: Diagnostics, Overactive Bladder, Stress Urinary Incontinence, and Mixed Urinary Incontinence” Eur Urol (2022)

32. Arlandis S, Bo K, Cobussen-Boekhorst H, Constantini E, De Heide M, Farag F, Groen J, Karavitakis M, Lapitan MC, Manso M, Arteaga SM, Nambiar AK, An Riogh AN, O’Connor E, Omar MI, Peyronnet B, Phe V, Sakalis VI, Sihra N, Tzelves L, Van Poelgeest-Pomfret ML, Van den Bos TWL, Van der Vaart H, Harding CK

“ European Association of Urology Guidelines on the Management of Female Non-neurogenic Lower Urinary Tract Symptoms. Part 2: Underactive bladder, Bladder Outlet Obstruction, and Nocturia” Eur Urol (2022)

33. Davis NF, Donaldson JF, Shepherd R, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K, Lombardo R, Tzelves L, Somani B, Gambarro G, Ruhayel Y, Turk C, Skolarikos A
- “ Treatment outcomes of bladder stones in children with intact bladder in developing countries: A systematic review of >1000 cases on behalf of the European Association of Urology Bladder Stones Guideline Panel” J Pediatr Urol (2022)**
34. Pietropaolo A, Seoane LM, Abadia AAS, Geraghty R, Kallidonis P, Taily T, Modi S, Tzelves L, Sarica K, Gozen A, Emiliani E, Sener E, Rai BP, Hameed ZBM, Liatsikos E, Rivas JG, Skolarikos A, Somani B
- “ Emergency upper urinary tract decompression: double-J stent or nephrostomy? A European YAU/ESUT/EULIS/BSIR survey among urologists and radiologists” World J Urol (2022)**
35. Mitsogiannis I, Tzelves L, Mitsogianni M, Vgenopoulou S
- “ Lymphoepithelioma-Like Carcinoma of the Urinary Bladder: A Case Report and Review of the Literature” Cureus (2022)**
36. Tzelves L, Lazarou L, Feretzakis G, Kalles D, Mourmouris P, Loupelis E, Basourakos S, Berdempes M, Manolitsis I, Mitsogiannis I, Skolarikos A, Varkarakis I
- “ Using machine learning techniques to predict antimicrobial resistance in stone disease patients” World J Urol (2022)**
37. Tzelves L, Berdempes M, Mourmouris P, Mitsogiannis I, Skolarikos A
- “ Optimal Delivery of Follow-up Care for the Prevention of Stone Recurrence in Urolithiasis Patients: Improving Outcomes” Res Rep Urol (2022)**
38. Tzelves L, Manolitsis I, Varkarakis I, Ivanovic M, Kokkonidis M, Useros CS, Kosmidis T, Munoz M, Grau I, Athanatos M, Vizitiu A, Lampropoulos K, Koutsouri T, Stefanatou D, Perrakis K, Stratigaki C, Autexier S, Kosmidis P, Valachis A
- “ Artificial intelligence supporting cancer patients across Europe- The ASCAPE project” PLoS One (2022)**
39. Feretzakis G, Sakagianni A, Loupelis E, Kalles D, Panteris V, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V
- “ Prediction of Hospitalization Using Machine Learning for Emergency Department Patients” Stud Health Technol Inform (2022)**
40. Manolitsis I, Tzelves L, Bellos T, Berdempes M, Skolarikos A
- “ Synchronous Testicular Cancer in Monozygotic Twins” Cureus (2022)**
41. Tzelves L, Protogerou V, Varkarakis I

“ Denonvillier’s Fascia: The Prostate Border to the Outside World” Cancers (Basel) (2022)

42. Mitsogiannis I, [Tzelves L](#), Dellis A, Issa H, Papatsoris A, Moussa M

“ Prostate cancer immunotherapy” Expert Opin Biol Ther (2022)

43. Manolitsis I, [Tzelves L](#), Koutoulidis I, Gavriatopoulou M, Varkarakis I

“ Metachronous Bilateral Testicular Plasmacytoma After an Initial Soft Tissue, Extramedullary Plasmacytoma” Cureus (2021)

44. [Tzelves L](#), Geraghty R, Mourmouris P, Chatzikrachts N, Karavitakis M, Somani B, Skolarikos A

“ Shockwave Lithotripsy Complications According to Modified Clavien-Dindo Grading System. A Systematic Review and Meta-regression Analysis in a Sample of 115 Randomized Controlled Trials” Eur Urol Focus (2021)

45. Mourmouris P, Argun OB, [Tzelves L](#), Tuna MB, Gourtzelidou M, Tziotis A, Kural AR, Skolarikos A

“ Is robotic radical nephroureterectomy a safe alternative to open approach: The first prospective analysis” Archives of Italian Urology and Andrology (2021)

46. Mourmouris P, [Tzelves L](#), Feretzakis G, Kalles D, Manolitsis I, Berdempes M, Varkarakis I, Skolarikos A

“ The use and applicability of machine learning algorithms in predicting the surgical outcome for patients with benign prostatic enlargement. Which model to use?” Archives of Italian Urology and Andrology (2021)

47. Feretzakis G, Sakagianni A, Loupelis E, Karlis G, Kalles D, [Tzelves L](#), Chatzikyriakou R, Trakas N, Petropoulou S, Tika A, Rakopoulou Z, Dalainas I, Kaldis V

“Predicting hospital admission for emergency department patients: A Machine Learning Approach” Studies in Health Technology and Informatics (2021)

48. Sakagianni A, Feretzakis G, Karlis G, Loupelis E, [Tzelves L](#), Chatzikyriakou R, Trakas N, Karakou E, Petropoulou S, Tika A, Rakopoulou Z, Dalainas I, Kaldis V

“Admission and discharge following Ambulance Transport to the Emergency Department” Studies in Health Technology and Informatics (2021)

49. Peyronnet B, Lapitan MC, [Tzelves L](#), O'Connor E, Nic An Riogh A, Manso M, Yuhong Yuan C, Arlandis S, Bo K, Costantini E, Farag F, Groen J, Nambiar A, Phé V, van der Vaart H, Imran Omar M, Harding C

“ Benefits and Harms of Conservative, Pharmacological, and Surgical Management Options for Women with Bladder Outlet Obstruction: A Systematic Review from the

**European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel”
European Urology Focus (2021)**

50. Pang KH, Campi R, Arlandis S, Bo K, Chapple CR, Costantini E, Farag F, Groen J, Karavitakis M, Lapitan MC, Manso M, Monagas Arteaga S, Nambiar AK, Nic An Ríogh AU, O'Connor EM, Osman NI, Peyronnet B, Phé V, Sakalis VI, Sihra N, [Tzelves L](#), van der Vaart H, Yuan Y, Omar MI, Harding CK
- “Diagnostic Tests for Female Bladder Outlet Obstruction: A Systematic Review from the European Association of Urology Non-neurogenic Female LUTS Guidelines Panel” European Urology Focus (2021)**
51. Xenou D, [Tzelves L](#), Terpos E, Stamatelopoulos K, Sergentanis TN, Psaltopoulou T
- “Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies” Nutrition and Cancer (2021)**
52. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, [Tzelves L](#) (among authors)
- “Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study” Anaesthesia (2021)**
53. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, [Tzelves L](#) (among authors)
- “SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study” Anaesthesia (2021)**
54. Fragkoulis C, Glykas I, [Tzelves L](#), Stasinopoulos K, Lazarou L, Kaoukis A, Dellis A, Stathouros G, Papadopoulos G, Ntoumas K
- “Association of metabolic syndrome with prostate cancer diagnosis and aggressiveness in patients undergoing transrectal prostate biopsy” Archives of Italian Urology and Andrology (2021)**
55. Mourmouris P, [Tzelves L](#), Raptidis G, Berdempes M, Markopoulos T, Dellis G, Sifakas I, Skolarikos A
- “ Comparison of a single-use, digital flexible ureteroscope with a reusable, fiberoptic ureteroscope for management of patients with urolithiasis” Archives of Italian Urology and Andrology (2021)**
56. [Tzelves L](#), Xenou D, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Terpos E, Stamatelopoulos K, Sergentanis TN, Psaltopoulou T
- “ Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies” JBUON (2021)**
57. [Tzelves L](#), Somani B, Berdempes M, Markopoulos T, Skolarikos A

“ Basic and advanced technological evolution of laser lithotripsy over the past decade: An educational review by the European Society of Urotechnology Section of the European Association of Urology” Turkish Journal of Urology (2021)

58. Fragkoulis C, Glykas I, Mari V, Lamprou S, Tzelves L, Stathouros G, Papadopoulos G, Ntoumas K

“ Incidental prostate cancer in patients who underwent radical cystectomy for high risk non muscle invasive bladder cancer: Is it clinically significant?” Urologia (2021)

59. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, Tzelves L (among authors)

“ Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study” Anaesthesia (2021)

60. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative, Tzelves L (among authors)

“ SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study” Br J Surg. (2021)

61. Li WJ, Archontakis-Barakakis P, Palaiodimos L, Kalaitzoglou D, Tzelves L, Manolopoulos A, Wang YC, Giannopoulos S, Faillace R, Kokkinidis DG

“ Dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are superior to warfarin in Asian patients with non-valvular atrial fibrillation: An updated meta-analysis” World J Cardiol. (2021)

62. Tzelves L, Glykas I, Lazarou L, Zabaftis C, Fragkoulis C, Leventi A, Moulavasilis N, Tzavellas D, Tsirkas K, Ntoumas K, Mourmouris P, Dellis A, Varkarakis I, Skolarikos A, Liatsikos E, Gkialas I

“ Urology residency training in Greece. Results from the first national resident survey” Actas Urol Esp. (2021)

63. Mourmouris P, Tzelves L, Roidi C, Fotsali A

“ COVID-19 transmission: a rapid systematic review of current knowledge” Osong Public Health Res Perspect (2021)

64. Moussa M, Papatsoris A, Stryropoulou D, Chakra MA, Dellis A, Tzelves L

“ A pharmacoeconomic evaluation of pharmaceutical treatment options for prostate cancer” Expert Opin Pharmacother (2021)

65. Tzelves L, Chatzikrachts N, Lazarou L, Mourmouris P, Pinitas A, Tsirkas K, Petropoulos O, Berdempes M, Feretzakis G, Glykas I, Fragkoulis C, Varkarakis I, Skolarikos A

“ Fragility index of urological literature regarding medical expulsive treatment” World J Urol. (2021)

66. Lazarou L, Tzelves L, Glykas I, Berdempes M, Chatzikrachtis N, Skolarikos A, Varkarakis I
“Lock-Down” for Covid-19 has “Locked Up” urological emergencies in Greece” Arch. Esp. Urol. (2021)
67. Tzelves L, Mourmouris P, Skolarikos A.
“Outcomes of dissolution therapy and monitoring for stone disease: should we do better?” Cur Opinion Urol (2021)
68. Tzelves L, Mourmouris P, Skolarikos A.
“Comparison of current guidelines on medical management of stone disease” Arch Esp Urol (2021)
69. De Lorenzis E, Alba AB, Cepeda M, Galan JA, Geavlete P, Giannakopoulos S, Saltirov I, Sarica K, Skolarikos A, Stavridis S, Yuruk E, Geavlete B, García-Carbajosa, Hristoforov S, Karagoz MA, Nassos N, Jurado GO, Paslanmaz F, Poza M, Saidi S, Tzelves L, Trinchieri A.
“Bacterial spectrum and antibiotic resistance of urinary tract infections in patients treated for upper urinary tract calculi: a multicenter analysis” Eur J Clin Microbiol Infec Dis (2020)
70. Vassileva J, Zagorska A, Basic D, Karagiannis A, Petkova K, Sabuncu K, Saltirov I, Sarica K, Skolarikos A, Stavridis S, Trinchieri A, Tzelves L, Ulus I, Yuruk E.
“Radiation exposure of patients during endourological procedures: IAEA-SEGUR study” J Radiol Protect (2020)
71. Tzelves L, Glykas I, Fragkoulis C, Mitsikostas DD, Skolarikos A, Welk B, Dellis A.
“Validity and reliability of the Greek version of the neurogenic bladder symptom score (NBSS) questionnaire in a sample of Greek patients with multiple sclerosis” World J Urol (2020)
72. Vassileva J, Zagorska A, Karagiannis A, Petkova K, Sabuncu K, Saltirov I, Sarica K, Skolarikos A, Stavridis S, Trinchieri A, Tzelves L, Ulus I, Yuruk E.
“Radiation Exposure of Surgical Team During Endourological Procedures: International Atomic Energy Agency-South-Eastern European Group for Urolithiasis Research Study” J Endourol (2020)
73. Tzelves L, Skolarikos A.
“Suction Use During Endourological Procedures” Curr Urol Reports (2020)
74. Tzelves L, Türk C, Skolarikos A.

**“European Association of Urology Urolithiasis Guidelines: Where Are We Going?”
Eur Urol Focus (2020)**

75. Tzelves L, Mourmouris P, Skolarikos A.

“Response to comment regarding article with title: "does bipolar energy provide any advantage over monopolar surgery in transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors? A systematic review and meta-analysis" World J Urol (2020)

76. Katsoulis I, Tzelves L, Lysikatos J, Karaitianos G.

**“Factors associated with lymph node retrieval in surgery for colorectal cancer”
J BUON (2020)**

77. Tzelves L, Mourmouris P, Skolarikos A.

“Does bipolar energy provide any advantage over monopolar surgery in transurethral resection of non-muscle invasive bladder tumors? A systematic review and meta-analysis” World J Urol (2020)

78. Mourmouris P, Tzelves L, Skolarikos A.

“Complications after active stone removal” Curr Opin Urol (2020)

79. Tzelves L, Skolarikos A, Mourmouris P, Lazarou L, Kostakopoulos N, Manatakis DK, Kural AR.

“Letter to the Editor RE: Venkatramani and Parekh, Editorial Comment on: Does the Use of a Robot Decrease the Complication Rate Adherent to Radical Cystectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Open with Robotic Counterparts by Tzelves et al” J Endourol (2019)

80. Venkatramani V, Parekh DJ.

“Editorial Comment on: Does the Use of the Robot Decrease the Complication Rate Adherent to Radical Cystectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Open to Robotic Counterparts by Tzelves et al. (From: Tzelves L, Skolarikos A, Mourmouris P, et al. J Endourol 2019;33:971-984; DOI: 10.1089/end.2019.0226)” J Endourol (2019)

81. Tzelves L, Skolarikos A, Mourmouris P, Lazarou L, Kostakopoulos N, Manatakis DK, Kural AR.

“Does the Use of a Robot Decrease the Complication Rate Adherent to Radical Cystectomy? A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies Comparing Open with Robotic Counterparts” J Endourol (2019)

82. Tzelves L, Somani S, Knoll T, Kamphuis G, Sarica K, Seitz C, Liatsikos E, Skolarikos A

“Level of knowledge on radiation exposure and compliance to wearing protective equipment: where do endourologists stand? An ESUT/EULIS survey” World J Urol (2019)

83. Mourmouris P, Berdempes M, Markopoulos T, Lazarou L, Tzelves L, Skolarikos A
“Patient positioning during percutaneous nephrolithotomy: what is the current best practice?” Res Rep Urol. 2018 Oct 30;10:189-193.
84. Manatakis DK, Tseleni-Balafouta S, Tzelves L, Balalis D, Tzortzopoulou A, Korkolis DP, Sakorafas GH, Gontikakis E, Plataniotis G
“Diagnostic Accuracy of Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Detecting Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas in Benign Multinodular Goitres”
J Thyroid Res. 2018 Apr 23;2018:3470429

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Tzelves L, Mourmouris P, Skolarikos A
Guidelines and medical management of stone disease: Do we have a consensus?
Hellenic Urology, Volume 33 , Issue 2, 2021, p. 50-52
2. Mourmouris P, Tzelves L, Deverakis T, Lazarou L, Tsirkas K, Fotsali A, Roidi C, Varkarakis I
Prostate cancer therapies and fertility: What do we really know?
Hellenic Urology, Volume 32, Issue 4,2020, p. 153-156
3. Mourmouris P, Lazarou L, Tzelves L, Skolarikos A
Retrograde Intrarenal Surgery: Scopes, lasers and disposables (part 2)
Hellenic Urology, Volume 31, Issue 2
4. Mourmouris P, Berdempes M, Markopoulos T, Lazarou L, Tzelves L, Skolarikos A
Patient positioning during percutaneous nephrolithotomy (PCNL): is there an optimal position?
Hellenic Urology, Volume 30, Issue 4, 2018, p. 57-62
5. Tzelves L, Raptidis G, Mperdembes M, Markopoulos T, Dellis G, Siafakas I, Skolarikos A
Comparison of a Single Use Digital Ureteroscope to a Fiberoptic Ureteroscope During

Retrograde Renolithotripsy.
Hellenic Urology, Volume 30, Issue 4, 2018., p. 50-56

6. Tzelves L, Berdempes M, Markopoulos T, Lazarou L, Zerva M, Pinitas A, Xatzikraxtis N, Mitsogiannis I, Karagiotis E, Skolarikos A

Repair of iatrogenic ureteral injury with a combination of “Boari flap” and “Psoas Hitch” technique.
Hellenic Urology, Volume 30, Issue 3, 2018

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- | | | |
|-----|--|-----------------------|
| 1. | 38 th Annual EAU Congress 2023, Milan | Marc 2023 |
| 2. | 25th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece | Oct 2022 |
| 3. | 37 th Annual EAU Congress 2022, Amsterdam | July 2022 |
| 4. | 5 TH Experts in Stone Disease Conference, Athens | June 2022 |
| 5. | 28 th Scientific Congress of Hellenic Medical Students and 16 th International Forum for Medical Students & Junior Doctors, Athens | May 2022 |
| 6. | 41 st Year Athenian Urology Days, Athens | May 2022 |
| 7. | 15 th Uroschool, Portaria, Greece | April 2022 |
| 8. | 17th Weekly course for Greek Urology Residents, Athens | Feb 2022 |
| 9. | European Urology Residents Education Programme (EUREP), Prague | Feb 2022 |
| 10. | 41 st Congress of the Societe Internationale d’Urologie | Nov 2021 |
| 11. | 19 th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare | Oct 2021 |
| 12. | Bioscience, Innovation, Technology and Cancer: From Prevention to Treatment | Oct 2021 |
| 13. | 2 nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki | Oct 2021 |
| 14. | American Urological Association Congress, Las Vegas | May- Sept 2021 |
| 15. | 36 th Annual EAU Congress 2021, Virtual | Jul 2021 |
| 16. | 14 th Uroschool, Virtual Congress | Jun 2021 |

17.	40th Year Athenian Urology Days, Athens	May 2021
18.	16th Weekly course for Greek Urology Residents, Virtual	Apr 2021
19.	COVID-19 Skills Preparation course	Nov-Dec 2020
20.	Andrology Update2020- Web Scientific event	Nov 2020
21.	35 th Annual EAU Congress 2020, Virtual	Jul 2020
22.	7th Meeting of the EAU Section of Uro-Technology, Leipzig, Germany	Jan 2020
23.	1 st Panhellenic Intersectional Urology Conference, Kalamata, Greece	Jun 2019
24.	34 th Annual EAU Congress, 2019, Barcelona, Spain	Mar 2019
25.	5 th Panhellenic Geriatric Congress, Karpenisi, Greece	Dec 2018
26.	24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece	Oct 2018
27.	New therapeutic advances for sarcomas, Saint Savvas Hospital	Oct 2017
28.	Ostomies for the patient with cancer, Saint Savvas Hospital	Oct 2016
29.	1st International Symposium of Pelvic Surgery, Royal College of Surgeons of England, Athens, Greece	Mar 2016
30.	Day conference Physical and Mental Health of Greek Police Officers, problems and solutions, Athens, Greece	Feb 2016
31.	Greece 22nd conference of Hellenic ENT community, Thessaloniki, Greece	Mar 2012
32.	4th University conference of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece	Nov 2011
33.	Day conference "Alcohol, the whole medical reality", Thessaloniki, Greece	May 2010
34.	16th scientific conference of EEFIE (SSHMS), Athens, Greece	Apr 2010
35.	5th scientific conference of Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Thessaloniki, Greece	Apr 2009
36.	22nd Medical conference of Greek army, Thessaloniki, Greece	Nov 2008

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ

ΕΓΧΩΡΙΕΣ

1. Oral Presentation: (OP33) Artificial Intelligence for use in patients with prostate cancer: The ASCAPE project

Manolitsis I, Tzelves L, Fratzeskaki F, Katsimperis S, Anastasiou A, Kosmidis T, Kosmidis P, Valachis A, Mperdempes M, Skolarikos A, Varkarakis I

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

2. Oral presentation: (OP52) A systematic review and meta-analysis on ESWL complications in children, according to Clavien-Dindo grading system

Chatzikrachtis N, Tzelves L, Geraghty R, Mperdempes M, Lardas M, Karavitakis M, Mourmouris P, Somani B, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

3. Video presentation: (VP24) Mini-PCNL

Mperdempes M, Manolitsis I, Tzelves L, Markopoulos T, Lazarou L, Mitsogiannis I, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

4. Video presentation: (VP25) Laparoscopic partial nephrectomy: difficult cases and complications-tips and tricks

Mperdempes M, Markopoulos T, Manolitsis I, Tzelves L, Lardas M, Varkarakis I, Skolarikos A, Papachristou C

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

5. Video presentation: (VP26) Laparoscopic cystectomy in women-description of a technique

Mperdempes M, Papachristou C, Markopoulos T, Pikramenos K, Manolitsis I, Tzelves L, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

6. Video presentation: (VP27) Preservation and proper ligation of urethra in women during laparoscopic cyctectomy

Lardas M, Papachristou C, Markopoulos T, Mperdempes M, Tzelves L, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

7. Video presentation: (VP56) Laparoscopic adrenalectomy in giant cystic functional adenoma-presentation of a case and review of the literature

Bellos T, Pikramenos K, Manolitsis I, Tzelves L, Mperdempes M, Varkarakis I, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

8. Poster presentation: (PP10) Histological changes in urinary bladder wall in patients with subvesical obstruction and association with urodynamic parameters

Tzelves L, Komninos C, Manolitsis I, Kyriazis I, Bellos T, Mperdempes M, Skolarikos A,

Mitsogiannis I

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

9. Poster presentation: (PP25) Complications of ESWL according to Clavien-Dindo grading system: a systematic review and meta-analysis of 115 RCTs

Tzelves L, Geraghty R, Mourmouris P, Chatzikrachtis N, Karavitakis M, Somani B, Skolarikos A

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

10. Poster presentation: (60) Primary squamous urethral carcinoma in a male patient: case report and review of the literature

Kyriazis I, Manolitsis I, Tzelves L, Mperdempes M, Varkarakis I, Skolarikos A, Lazarou L

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

11. Poster presentation: (64) Consumption of fruits and vegetables and association with occurrence of urinary bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies

Tzelves L, Xenou D, Manolitsis I, Terpos E, Stamatelopoulos K, Sergentanis T, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Psaltopoulou T

25th Panhellenic Congress of Urology, Athens, 2022

12. Poster presentation: Rupture of atherosclerotic aorta after shockwave lithotripsy. A rare case report

Stagoglou C, Poulakidas D, Mohammed N, Kaperonis I, Xanthopoulos D, Tzelves L, Nikolaki D, Kokolaki M, Papavasileiou V

21st Panhellenic Congress of Vascular and endovascular surgery, Athens, 2022

13. Oral presentation: How to conduct and evaluate a Meta-analysis

Tzelves L

Hellenic Urological Association Webinar, June 2022

14. Oral presentation: How do we choose treatment for metastatic hormone sensitive prostate cancer?

Tzelves L

Hellenic Urological Association Webinar, May 2022

15. Oral presentation: Laparoscopic and Robotic Surgery in Urology

Tzelves L

28th Scientific Congress of Hellenic Medical Students, Athens, May 2022

16. Oral presentation: Chemolysis in urolithiasis (per os, percutaneous)

Tzelves L

Hellenic Urological Association Webinar, Nov 2021

17. Oral presentation: The ASCAPE Study: Artificial Intelligence Supporting Cancer Patients across Europe

Tzelves L

Bioscience, Innovation, Technology and Cancer: From Prevention to Treatment, Oct 2021

18. Oral presentation: Artificial Intelligence Supporting Cancer Patients across Europe-the ASCAPE Project for Patients with Prostate Cancer

Tzelves L, Varkarakis I, Anastasiou A, Skolarikos A, Manolitsis I

9TH Congress of Hellenic Society of Biomedical Technology, Oct 2021

19. Oral presentation: (A23) Validity and reliability of Greek translation of Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS) in a sample of Greek patients with multiple sclerosis

Tzelves L, Glykas I, Fragkoulis C, Mitsikostas DD, Skolarikos A, Welk B, Dellis A

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

20. Oral presentation: Genetic testing in prostate cancer. How and when?

Tzelves L

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

21. Oral presentation: (A14) Prevalence of microbial infections and associated antimicrobial resistance in patients with urolithiasis undergoing ureteroscopic lithotripsy

Pikramenos K, Mperdempes M, Tzelves L, Lazarou L, Papatsoris A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Skolarikos A

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

22. Oral presentation: (A52) The association of anthropometric characteristics in the occurrence of bladder cancer: a systematic review and meta-analysis

Tzelves L, Xenou D, Skolarikos A, Varkarakis I, Deliveliotis C, Terpos E, Stamatelopoulos K, Sergeantanis T, Psaltopoulou T

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

23. Oral presentation: (A61) Comparison of transurethral vaporization of prostate with bipolar and monopolar transurethral resection of prostate in patients with BPE: a cohort study

Tzelves L, Mperdempes M, Lazarou L, Manolitsis I, Psilopoulos K, Tsirkas K, Mourmouris P, Papatsoris A, Mitsogiannis I, Varkarakis I, Deliveliotis C, Skolarikos A

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

24. Video presentation: (V21) Mini-PCNL: An educational video showing step-by-step technique

Mperdempes M, Tzelves L, Lazarou L, Zerva M, Pirkamenos K, Markopoulos T, Varkarakis I, Skolarikos A

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

25. Video presentation: (V12) Open retropubic radical prostatectomy with preservation of bladder neck

Mperdempes M, Lazarou L, Tzelves L, Zerva M, Psilopoulos K, Markopoulos T, Varkarakis I, Skolarikos A

2nd Panhellenic Intersectional Urology Conference, Thessaloniki, Greece, Oct 2021

26. Oral presentation: (AA03) Ureteric orifices catheterization in a patient with Cohen ureteral reimplantation

Berdempes M, Lazarou L, Tzelves L, Kostakopoulos N, Deverakis T, Markopoulos T, Spiropoulos K, Skolarikos A

1st Panhellenic Intersectional Urology Conference, Kalamata, Greece, Jun 2019

27. Oral presentation: (AA08) Management of multiple lithiasis in the urethra and ureter with concurrent incision of ureterocele in 40 y/o patient who presented with acute urinary retention

Lazarou L, Berdempes M, Tzelves L, Chatzikraxis N, Pinitas A, Tsirkas K, Zerva M, Skolarikos A

1st Panhellenic Intersectional Urology Conference, Kalamata, Greece, Jun 2019

28. Oral presentation: (OP108) Use of single-use digital flexible ureteroscope for treatment of upper urinary tract calculi: results from two Urology clinics

Tsirkas K, Berdembes M, Markopoulos T, Tzelves L, Dellis G, Michalakis T, Migdalas V, Siafakas I, Liapis D, Papatsoris A, Skolarikos A, Raptidis G

24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018

29. Oral presentation: (OP116) Perinephric hematomas after ureterolithotripsy: presentation of 4 cases

Kostakopoulos N, Mitsogiannis I, Lazarou L, Zerva M, Markopoulos T, Malovrouvas E, Tzelves L, Deliveliotis C

24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018

30. Video presentation: (VP005) Prevention and management of complications in laparoscopy
Zerva M, Mourmouris P, Kostakopoulos N, Markopoulos T, Papachristou C, Berdembes M, Karagiannis A, Lazarou L, Tzelves L, Malovrouvas E, Varkarakis I, Deliveliotis C, Skolarikos A
24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018
31. Video presentation: (VP027) Ureteral orifice incision during nephroureterectomy
Kostakopoulos N, Berdembes M, Markopoulos T, Lazarou L, Zerva M, Tzelves L, Pinitas A, Tsirkas K, Varkarakis I, Deliveliotis C, Skolarikos A
24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018
32. Video presentation: (VP064) Transurethral bladder stone fragmentation with the use of Holmium laser and pneumatic lithotripter as an alternative for cystolithotomy in heavy bladder stone burden
Lazarou L, Spyropoulos K, Kostakopoulos N, Zerva M, Tzelves L, Deverakis T, Livadas
24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018
33. Poster presentation: (PP041) Combination of Boari flap and Psoas Hitch technique for treating iatrogenic ureteric injury
Tzelves L, Berdembes M, Markopoulos T, Lazarou L, Zerva M, Pinitas A, Chatzikraxis N, Mitsogiannis I, Karagiotis E, Skolarikos A
24th Pan-Hellenic Urology Congress, Athens, Greece, Oct 2018
34. Poster presentation: (P12) Primary adrenal Ewing sarcoma
Manatakis D., Balalis D, Tzortzopoulou A., Tzelves L., Haldi L., Koufopoulos N., Milatou M., Plataniotis G., Gontikakis E., Sakorafas G., Korkolis D.
15th Hellenic Conference of Endocrine Surgery Dec. 2017
35. Poster presentation: (P04) Adrenal Incidentalomas in oncological patients
Manatakis DK, Soulou V, Tzelves L, Balalis D, Korkolis D, Sakorafas GH, Gontikakis E, Plataniotis G
44th Hellenic Conference of Endocrinology, Metabolism and Diabetes Mellitus April 2017
36. Poster presentation: (P17) Preoperative Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Does Not Predict Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas In Benign Multinodular Goitres
Manatakis DK, Soulou V, Balalis D, Tzortzopoulou A, Tzelves L, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E
44th Hellenic Conference of Endocrinology, Metabolism and Diabetes Mellitus April 2017
37. Oral presentation: (OP37) Breast cancer in young women <25 years old

Nasikas D., Tzelves L., Markouli D., Koronaios A., Korogiannos A., Trifonopoulos D., Filopoulos E.

10th state of the Art Adolescent Medicine Course, Mar 2017

38. Oral presentation: Technique of laparoscopic distal pancreatectomy

Manatakis DK, Balalis D, Babali I, Tzortzopoulou A, Tzelves L, Gontikakis E, Plataniotis G, Sakorafas GH, Korkolis D

HPB congress Athens Mar 2017

39. Oral presentation: Alcohol pharmacology

Tzelves L

Day conference "Alcohol, the whole medical reality", Thessaloniki, Greece May 2010

40. Poster presentation: The role of electrophoresis in clinical diagnosis

Tzelves L

5th scientific conference of Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Thessaloniki, Greece Apr 2009

ΔΙΕΘΝΕΙΣ

1. Moderator at Session: Challenging the Guidelines (PSMA in initial staging of prostate cancer, Non-neurologic obstructive LUTS in young men: Surgery now?), 38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023
2. Oral presentation: Renal and Ureteral trauma
38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023
3. Oral presentation: Suction devices in stone treatment: A difference
38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023
4. Poster presentation: (A1001) In pediatric patients with an upper tract urinary stone of less than 2cm in diameter does ureteroscopy compared to shock wave lithotripsy improves the stone-free rate? A systematic review and meta-analysis from the EAU Urolithiasis Panel
Geraghty R, Lombardo R, Tzelves L, Davis NF, Neisius A, Petrik A, Gambaro G, Ulrik JH, Skolarikos A, Tailly T, Somani B
38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023

5. Poster presentation: (A1000) Comparing treatment outcomes for fluoroscopic and fluoroscopy-free endourological procedures: A systematic review on behalf of the EAU urolithiasis guidelines panel

Davis NF, Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Yuan C, Petrik A, Neisius A, Gambaro G, Jung JH, Shepherd R, Taily T, Somani B, Skolarikos A

38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023

6. Oral presentation: When to discharge patients after definitive treatment

UROwebinar: Follow up of patients with urolithiasis

Oct 4th, 2022

7. Podcast (Uroweb): Underactive bladder

8. Oral presentation: Using Machine Learning for Predicting the Hospitalization of Emergency Department Patients

Feretzakis G, Sakagianni A, Kalles D, Loupelis E, Panteris V, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V

20th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare, July 2022

9. Oral presentation: Cluster Analysis Assessment in Proposing a Surgical Technique for Benign Prostatic Enlargement

Tzelves L, Feretzakis G, Kalles D, Manolitsis I, Katsimperis S, Valachis A, Anastasiou A, Koutsouris D, Kofopoulou S, Verykios V, Skolarikos A, Varkarakis I

20th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare, Jul 2022

10. Oral presentation: Using Association rules in Antimicrobial Resistance in Stone Disease Patients

Manolitsis I, Feretzakis G, Tzelves L, Kalles D, Loupelis E, Katsimperis S, Kosmidis T, Anastasiou A, Koutsouris D, Kofopoulou S, Verykios V, Skolarikos A, Varkarakis I

20th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare, Jul 2022

11. Oral presentation: Exploratory Clustering for Emergency Department Patients

Feretzakis G, Sakagianni A, Kalles D, Loupelis E, Tzelves L, Panteris V, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V

20th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare, Jul 2022

12. Poster presentation: (A1048) Duration of follow-up and timing of discharge in adult

patients with urolithiasis after surgical or medical intervention: A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Guideline Panel on Urolithiasis

Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Davis N.D, Neisius A, Petřík A, Gambaro G, Türk C, Thomas K, Somani B, Skolarikos A

EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

13. Poster presentation: (A1049) What is the ideal follow-up after kidney stone treatment? A systematic review and follow-up algorithm from the European Association of Urology Urolithiasis Panel

Lombardo R, Tzelves L, Geraghty R, Davis N.F, Neisius A, Petřík A, Gambaro G, Türk C, Somani B, Skolarikos A, Thomas K

EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

14. Oral presentation: Debate on “The 5 mm caliceal stone”-Treat

Participation at Guidelines session: Urolithiasis

EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

15. Chair at Guidelines Chairperson Abstract Session: Stones-Decision-making, imaging and shockwave lithotripsy

EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

16. Moderator at Joint Session of the European Association of Urology (EAU) and the Japanese Urological Association (JUA)

EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

17. Video presentation: (V01) Mini-PCNL: A step-by-step educational video

Tzelves L, Katsimperis S, Manolitsis I, Lardas M, Berdempes M, Papatsoris A, Pikramenos K, Skolarikos A, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

18. Video presentation: (V02) Techniques for fluoroscopic access in PNL, an educational video

Tzelves L, Petropoulos O, Mitsogiannis I, Psilopoulos K, Lardas M, Berdempes M, Skolarikos A, Bellos T, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

19. Video presentation: (V05) Transurethral incision of an ureterocele encompassing a large stone

Pikramenos K, Manolitsis I, Lardas M, Tzelves L, Berdempes M, Papatsoris A, Skolarikos A, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

20. Poster presentation: (PP11) Ureteral avulsion following ureteroscopy

Bellos T, Katsimperis S, Lardas M, Tzelves L, Berdempes M, Kyriazis I, Paparsoris A, Skolarikos A, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

21. Poster presentation: (PP12) A challenging case of infectious staghorn stone treated with combined RIRS and multiple PCNL tracts

Manolitsis I, Petropoulos O, Lardas M, Tzelves L, Berdempes M, Varkarakis I, Skolarikos A, Bellos T, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

22. Poster presentation: (PP24) Urosepsis following ureteroscopy

Petropoulos O, Manolitsis I, Tzelves L, Berdempes M, Varkarakis I, Skolarikos A, Bellos T, Markopoulos T

5TH Experts in Stone Disease Conference, Athens, June 2022

23. Oral presentation: Prediction of hospitalization using machine learning for emergency department patients

Feretatzakis G, Sakagianni A, Loupelis E, Kalles D, Panteris V, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kolokytha S, Batiani P, Rakopoulou Z, Tika A, Petropoulou S, Dalainas I, Kaldis V

Medical Informatics Congress Europe, Nice, May 2022

24. Poster presentation: (PD10-11) Global Variation in Quality of transurethral resection of bladder surgery, results from the RESECT Study

RESECT Study Global collaborators, Tzelves L (among authors)

American Urological Association Congress, New Orleans, May 2022

25. Poster presentation: (PD50-01) Duration of follow-up and timing of discharge in adult patients with urolithiasis after surgical or medical intervention: a systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Guideline Panel on urolithiasis

Tzelves L, Geraghty R, Lombardo R, Davis NF, Neisius A, Petrik A, Gambarro G, Turk C, Thomas K, Somani B, Skolarikos A

American Urological Association Congress, New Orleans, May 2022

26. Oral presentation: (MP44-01) What is the ideal follow-up after kidney stone treatment? A systematic review and follow-up algorithm from the European Association of Urology Urolithiasis Panel

Lombardo R, Tzelves L, Geraghty R, Davis NF, Neisius A, Petrik A, Gambarro G, Turk C,

Somani B, Skolarikos A and Thomas K

American Urological Association Congress, New Orleans, May 2022

27. Poster presentation: (UP-16.123) Metabolic Syndrome Association with Prostate Cancer Diagnosis and Aggressiveness in Patients Undergoing Transrectal Prostate Biopsy

Glykas I, Fragkoulis C, Tzelves L, Stasinopoulos K, Lazarou L, Kaoukis A, Dellis A, Stathouros G, Papadopoulos G, Ntoumas K

41st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, Nov 2021

28. Poster presentation: (UP-21.01) Urology residency training in Greece. Results from the first national resident survey

Glykas I, Tzelves L, Lazarou L, Zabaftis C, Fragkoulis C, Leventi A, Mourmouris P, Gkialas I, Ntoumas K, Varkarakis I, Skolarikos A, Dellis A, Liatsikos E

41st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, Nov 2021

29. Poster presentation: (UP-16.06) Artificial Intelligence Supporting Cancer Patients Across Europe: The ASCAPE Project for Patients with Prostate Cancer

Tzelves L, Anastasiou A, Skolarikos A, Manolitsis I, Valachis A, Autexier S, Itu L, Savic M, Jakotevic D, Kosmidis T, Kokkonidis M, Perakis K, Rust J, Kosmidis P, Varkarakis I

41st Congress of the Societe Internationale d'Urologie, Nov 2021

30. Poster presentation: (MP09-19) Use and applicability of machine learning algorithms in predicting surgical outcome for patients with benign prostatic enlargement. Which model to use?

Tzelves L, Mourmouris P, Feretzakis G, Kalles D, Manolitsis I, Zerva M, Pinitas A, Tsirkas K, Deverakis T, Mitsogiannis I, Varkarakis I, Skolarikos A

American Urological Association Congress, Las Vegas, May-Sept 2021

31. Poster presentation: (MP50-01) Artificial Intelligence supporting cancer patients across Europe-the ASCAPE Project

Tzelves L, Varkarakis I, Anastasiou A, Skolarikos A, Manolitsis I, Valachis A, Autexier S, Itu L, Ivanovic M, Kosmidis, T, Perakis K, Rust J, Kosmidis P

American Urological Association Congress, Las Vegas, May-Sept 2021

32. Oral presentation: Predicting hospital admission for emergency department patients: A Machine Learning Approach

Feretzakis G, Sakagianni A, Loupelis E, Karlis G, Kalles D, Tzelves L, Chatzikiyriakou R, Trakas N, Petropoulou S, Tika A, Rakopoulou Z, Dalainas I, Kaldis V

19th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare,

Oct 2021

33. Oral presentation: Admission and discharge following Ambulance Transport to the Emergency Department

Sakagianni A, Feretzakis G, Karlis G, Loupelis E, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Karakou E, Petropoulou S, Tika A, Rakopoulou Z, Dalainas I, Kaldis V

19th International Conference on Informatics, Management and Technology in Healthcare, Oct 2021

34. Oral presentation: (A227) Implementation of machine learning algorithm in the emergency department for the prediction of hospital admission

Sakagianni A, Feretzakis G, Karlis G, Loupelis E, Kalles D, Tzelves L, Chatzikyriakou R, Trakas N, Kaldis V

International Symposium of intensive care & emergency medicine (ISICEM) 2020, Virtual Congress

35. Poster presentation: (P0311) Treatment outcomes of bladder stones in children: A systematic review of >1000 cases on behalf of the European Association of Urology Urolithiasis Guideline Panel

Davis N.D, Donaldson J, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Thomas K, Lombardo R, Tzelves L, Somani B, Gambaro G, Skolarikos A, Turk C

EAU Jul 2021, Virtual Congress

36. Poster presentation: (P0305) Management of women with overactive bladder syndrome: A systematic review with meta-analysis of benefits and potential harms of surgical and non-surgical treatment options by the EAU non-neurogenic female LUTS Guidelines panel

Farag F, Sakalis V.I, Sihra N, Karavitakis M, Monagas S, Yuan C, Manso M, Nic An Riogh A, O'Connor E, Tzelves L, Pang K.H, Campi R, Arlandis S, Bo K, Costantini E, Groen J, Peyronnet B, Phé V, Van Der Vaart C.H, Lapitan M.C, Nambiar A, Omar M.I, Harding C.K

EAU Jul 2021, Virtual Congress

37. Poster presentation: (P0304) Benefits and harms of conservative, pharmacological, and surgical management options for women with bladder outlet obstruction: A systematic review from the European Association of Urology non-neurogenic female LUTS guidelines panel

Peyronnet B, Omar M.I, O'Connor E, Tzelves L, Nic An Riogh A, Manso M, Yuan C, Arlandis S, Bo K, Costantini E, Farag F, Groen J, Nambiar A, Phé V, Van Der Vaart H, N'Dow J, Harding C, Lapitan M.C

EAU Jul 2021, Virtual Congress

38. Poster presentation: (P0303) What are the different diagnostic tests for female Bladder Outlet Obstruction (fBOO)? A systematic review from the European Association of Urology non-neurogenic female LUTS Guidelines Panel

Pang K.H, Campi R, Omar M.I, Yuan C, Karavitakis M, Manso M, Arteaga S.M, Nic An Riogh A, O'Connor E, Sakalis V.I, Sihra N, Tzelves L, Arlandis S, Bo K, Costantini E, Farag F, Groen J, Lapitan M.C, Nambiar A, Peyronnet B, Phé V, Van Der Vaart C.H, Harding C.K

EAU Jul 2021, Virtual Congress

39. Poster presentation: (P0255) Correlation between exposure of endourologists and patient exposure during fluoroscopy-guided endourological procedures

Skolarikos A, Vassileva J, Zagorska A, Basic D, Karagiannis A, Petkova K, Sabuncu K, Saltirov I, Sarica K, Stavridis S, Trinchieri A, Tzelves L, Ulus I, Yuruk E

EAU Jul 2021, Virtual Congress

40. Poster presentation: (P0152) Using machine learning models to predict antimicrobial resistance and assist urologists in decision-making regarding empirical antibiotic treatment

Tzelves L, Feretzakis G, Loupelis E, Kalles D, Mourmouris P, Manolitsis I, Pinitas A, Zerva M, Chatzikractis N, Tsirkas K, Berdempes M, Martsoukou M, Skarmoutsou N, Milona E, Adamou D, Velentza A, Petropoulou S, Mitsogiannis I, Papatsoris A, Deliveliotis C, Varkarakis I, Skolarikos A

EAU Jul 2021, Virtual Congress

41. Poster presentation: (#178) Validity and Reliability of the Greek Version of the Neurogenic Bladder Symptom Score (NBSS) Questionnaire

Tzelves L, Glykas I, Fragkoulis C, Mitsikostas D, Skolarikos A, Welk B, Dellis A

International Continence Society Congress 2020

42. Poster presentation: (PT218) Level of knowledge on radiation and compliance to protective equipment: Where do urologists stand? An ESUT/ EULIS survey

Tzelves L, Somani B, Knoll T, Kamphuis G, Sarica K, Skolarikos A

EAU Mar 2019, Barcelona, Spain

43. Oral presentation: (OP 1) Macroscopic Quality Assessment And Photo-Documentation Of Colorectal Cancer Surgical Specimens: A Standardised Protocol And Initial Results

Manatakis DK, Balalis D, Tzelves L, Tzortzopoulou A, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

22nd Congress of the Balkan Military Medical Committee, Sept 2017 Belgrade, Serbia

44. Oral presentation: (OP 116) Preoperative Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Does Not Predict Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas In Benign Multinodular Goitres

Manatakis DK, Bouboulis G, Balalis D, Tzortzopoulou A, Tzelves L, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

22nd Congress of the Balkan Military Medical Committee, Sept 2017 Belgrade, Serbia

45. Oral presentation: (OP 118) Adrenal Incidentalomas In Oncological Patients

Manatakis DK, Balalis D, Tzelves L, Tzortzopoulou A, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

22nd Congress of the Balkan Military Medical Committee, Sept 2017 Belgrade, Serbia

46. Poster presentation: (PP 101) Association Of Baseline Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio With Clinicopathological Characteristics Of Papillary Thyroid Microcarcinoma

Manatakis DK, Balalis D, Tzelves L, Tzortzopoulou A, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

22nd Congress of the Balkan Military Medical Committee, Sept 2017 Belgrade, Serbia

47. Poster presentation: (MO12) A case of breast liposarcoma presenting as phylloid tumor

Tzelves L., Nasikas DK., Kinoglou G., Filopoulos E.

Umberto Veronesi Milan Breast Cancer Conference, Jun 2017, Milan, Italy

48. Poster presentation: (P22) Factors associated with lymph node harvest in colorectal cancer surgery

Katsoulis I.E., Tzelves L., Lysikatos J., Thanos D., Mitsaka D., Sakorafas GH., Karaitianos IG.

10th EFR Congress, Apr 2017, Vienna, Austria

49. Poster presentation: Baseline Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Can Not Predict Occult Papillary Thyroid Microcarcinomas In Benign Multinodular Goitres

Manatakis DK, Soulou V, Balalis D, Tzelves L, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

7th Symposim of the ESES, Oxford, UK, Apr 2017

50. Poster presentation: Association Of Preoperative Neutrophile -- To -- Lymphocyte Ratio With Clinicopathological Characteristics Of Papillary Thyroid Microcarcinoma

Balalis D, Manatakis DK, Soulou V, Tzelves L, Tzortzopoulou A, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

7th Symposim of the ESES, Oxford, UK, Apr2017

51. Poster presentation: Incidental Adrenal Lesions In Oncological Patients

Manatakis DK, Soulou V, Balalis D, Tzelves L, Tzortzopoulou A, Korkolis D, Sakorafas GH, Plataniotis G, Gontikakis E

7th Symposim of the ESES, Oxford, UK, Apr2017

ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΩΝ

1. Pathophysiological mechanisms of Chronic Pelvic Pain, 5th Edition of the Textbook of Female Urology and Urogynecology, Cardozo & Staskin

Dellis A, Papatsoris A, Tzelves L

ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΟΥΣ

- | | | |
|----|---|------------------|
| 1. | American Urological Association | 2021-2023 |
| 2. | Société International Urologie | 2019-2023 |
| 3. | European Association of Urology (EAU) | 2018-2023 |
| 4. | Hellenic Urological Association (HUA) | 2018-2023 |
| 5. | Society of Junior Doctors, Athens, Greece (sni.gr), <i>Member of Social Media Committee</i> | 2016-2023 |

ΚΡΙΤΗΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Therapeutic Advances in Urology
2. World Journal of Urology
3. Diagnostics
4. European Urology Open Science
5. Cancers
6. BMC Public Health
7. Medicina
8. Prostate Cancer and Prostatic Diseases
9. Life
10. Journal of Clinical Medicine
11. Nutrition and Cancer
12. Current Oncology
13. Cureus

14. Frontiers in Surgery- Genitourinary surgery
15. Translational Andrology and Urology
16. Asian Journal of Urology
17. World Journal of Surgical Oncology

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΕΜΙΝΑΡΙΩΝ

- | | | |
|-----|--|-------------|
| 1. | Ultrasonic Energy Workshop-Sonicision | 2022 |
| 2. | ESU Course 42: Practical tips for pelvic laparoscopic surgery: Cystectomy, radical prostatectomy adenomectomy and sacrocolpopexy | 2022 |
| 3. | ESU Course 30: Robot-assisted laparoscopic radical cystectomy | 2022 |
| 4. | ESU Course 28: Nerve-sparing cystectomy and orthotopic bladder substitution. Surgical tricks and management of complications | 2022 |
| 5. | ESU Course 21: Retropubic radical prostatectomy: Tips, tricks and pitfalls | 2022 |
| 6. | Statistical Meta-analysis using R language, Department of accounting and finance, Athens University of Economics and Business | 2021 |
| 7. | ESU Course 04: Ultrasound in urology | 2021 |
| 8. | ESU course 07: Management of lower urinary tract dysfunction and BPO: From urodynamics to medical and surgical treatment | 2021 |
| 9. | ESU Course 11: Prostate cancer imaging and biopsy | 2021 |
| 10. | ESU Course 12: Prostate cancer screening and active surveillance – Where are we now? | 2021 |
| 11. | ESU Course 14: Robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: Intracorporeal urinary diversions and nerve-sparing techniques. Surgical tricks and management of complications | 2021 |
| 12. | ESU Course 15: Practical management of non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) | 2021 |
| 13. | ESU Course 16: Current concepts and controversy in the diagnosis and management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC) | 2021 |
| 14. | ESU Course 17: Management of invasive and locally or metastatic bladder cancer: From bladder sparing to cystectomy and systemic treatment | 2021 |
| 15. | ESU Course 20: Robotic surgery and ablative treatment of renal tumours | 2021 |
| 16. | ESU Course 21: Laparoscopy for beginners | 2021 |
| 17. | ESU Course 23: Recent advances in robotic urology of the prostate | 2021 |
| 18. | Analysis of data with R language, Department of accounting and finance, Athens University of Economics and Business | 2021 |

19. The Cambridge Prostate mpMRI & Biopsy Course **2021**
20. COVID-19 Skills Preparation course **2020**
21. EAU Systematic Review training course, Amsterdam, Netherlands **2019**
22. Societe Internationale d'Urologie 2019 Demo Session: Tips and Tricks in Furs **2019**
23. 3rd hands-on course & workshop on Robotic Surgery, Thessaloniki **2019**
24. Endourology and Laparoscopy Hands-On course during the 1st Panhellenic Intersectional Urology Conference, Kalamata, Greece **2019**
25. Hands-On training course on botox and neuromodulation during the 1st Panhellenic Intersectional Urology Conference, Kalamata, Greece **2019**
26. E-BLUS online course **2019**
27. Theoretical and hands-on training course in laparoscopy and endourology, ELPEN **2018**
28. ESU Course at national Congress of Hellenic Urological Association (HUA): recent developments and broadening indications in treatment of urolithiasis **2018**
29. Meta-analysis of epidemiological studies with practice on PC **2018**
National and Kapodistrian University of Athens, Hygiene Lab
30. Principle and Practices of Clinical Research Program, Harvard T.H. Chan School of Public Health **2017**
31. "Medical studies: from concept to publication" **2016**
Harvard Center for Hellenic Studies in Nafplion, Greece
32. 1st international seminar with hands-on practice of andrologic prosthetic materials, Athens, Greece **2016**
33. BLS/AED provider course **2013**
34. Suturing Techniques workshop, Plastic Surgery Department, Aristotle University of Thessaloniki, Greece **2012**

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΩΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ ΣΕ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

1. Endoscopic Stone Treatment Step 1, Hands On Training **2023**
38th EAU Annual Congress, Milan, March 2023
2. Endoscopic Stone Treatment Step 1, Hands On Training **2022**
37th EAU Annual Congress, Amsterdam, July 2022

ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

1. Γνώση Ηλεκτρονικών Υπολογιστών **2010**
ICT EUROPE ICT INTERMEDIATE
Microsoft Office (Word, Excel, PowerPoint, Access, Outlook), EndNote, Pubmed, SPSS Statistics, RevMan, R statistical language
2. ΓΛΩΣΣΕΣ
Ελληνικά: Μητρική γλώσσα
Αγγλικά: Άριστη γνώση, Certificate of proficiency in English, University of Michigan, IELTS (2022) **2004**
Γερμανικά: Επαρκής γνώση, Zertifikat **2002**
3. Ενδιαφέροντα
Ποδηλασία, κολύμβηση **2015-Present**

ΒΡΑΒΕΙΑ-ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

1. 38th EAU Annual Congress in Milan, Guidelines Cup Finalist, 3^η θέση **2023**
2. Πρωτεύσας στην τιμητική Υποτροφία της Ελληνικής Ουρολογικής Εταιρείας "Απόστολος Δεληβελιώτης 2022" για εκπαίδευση στο εξωτερικό **2022**
3. Πρωτεύσας στις εξετάσεις Ουρολογίας στην 17^η Εβδομάδα Ελλήνων Ειδικευομένων, Αθήνα 2022 **2022**
4. 1^ο Βραβείο για την καλύτερη προφορική παρουσίαση στο 2^ο Πανελλήνιο Διατηρηματικό Συνέδριο Ουρολογίας, Θεσσαλονίκη, 2021 για την εργασία A61 με τίτλο: Comparison of transurethral vaporization of prostate with bipolar and monopolar transurethral resection of prostate in patients with BPE: a cohort study **2021**

5. Silver award for reclaiming digital data from patient visiting Emergency Department of Sismanoglio Hospital-Healthcare Business Awards 2021 **2021**
6. 3^ο Βραβείο για την καλύτερη αναρτημένη εργασία στο 24^ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, Αθήνα, 2018 για την εργασία PP 041 με τίτλο: Combination of Boari flap and Psoas Hitch technique for treating iatrogenic ureteric injury **2018**
7. Τιμητική Υποτροφία του Ιδρύματος Νικόλαος Γ. Παπαδημητρίου για την αριστεία κατά τη διάρκεια των Σπουδών κατά τα έτη 2007, 2009, 2010, 2012 **2007, 2009, 2010, 2012**
8. Υποτροφία για την αριστεία στις εισαγωγικές εξετάσεις για την Ιατρική Σχολή (19.641/20.000 μόρια, 6^η θέση στους 68 εισαχθέντες, 1^η θέση στις Πανελλήνιες Εξετάσεις στο Δήμο Λέσβου) **2000- 2006**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....Σελίδα 45
2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ.....Σελίδα 48
3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ.....Σελίδα 51
4. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ.....Σελίδα 54

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....Σελίδα 58
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....Σελίδα 64
3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....Σελίδα 64
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....Σελίδα 66
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....Σελίδα 71
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....Σελίδα 73
7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....Σελίδα 73
8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....Σελίδα 74
9. ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ.....Σελίδα 75
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....Σελίδα 111
11. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....Σελίδα 115

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί την 9^η συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως και τη 13^η πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενη με νεοπλασίες, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες θεωρείται η 6^η συχνότερη αιτία. Περίπου το 60% όλων των περιπτώσεων καταγράφεται στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική (Η.Π.Α., Καναδάς) με την πλειονότητα των περιστατικών να

είναι άνδρες (77%). Η 5ετής συνολική επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 40-80% με τον κύριο προγνωστικό παράγοντα να είναι η διείδυση ή όχι του μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως.

Το 75% των ασθενών παρουσιάζει ως 1^ο σύμπτωμα την ανώδυνη μακροσκοπική αιματουρία, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς μπορεί να εμφανιστούν με ποικιλία συμπτωμάτων (δυσουρικά ενοχλήματα, επιτακτικότητα, ακράτεια, υπερηβικό άλγος, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, σημεία προχωρημένης νόσου όπως απόφραξη των ουρητήρων και νεφρική ανεπάρκεια) ή να είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση να αποτελεί τυχαίο εύρημα κατά τον απεικονιστικό έλεγχο. Η φυσική εξέταση σπάνια αποκαλύπτει θορυβώδη ευρήματα και αυτό συνήθως συμβαίνει σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Σε ασθενείς με ορατή αιματουρία, το 17-18.9% υπολογίζεται πως πάσχει από καρκίνο ουροδόχου κύστεως ενώ σε ασθενείς με μικροσκοπική αιματουρία το 4.8-6% (1-3). Πιο προχωρημένη νόσος μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα όπως κωλικό νεφρού λόγω απόφραξης των ουρητήρων από την νόσο ή πιεστικά φαινόμενα λόγω διογκωμένων λεμφαδένων, νεφρική ανεπάρκεια, μάζες στην πύελο, οιδήματα κάτω άκρων και οσχέου λόγω συλλογής λέμφου, απώλεια βάρους, συστηματικές εκδηλώσεις και συμπτώματα λόγω μεταστατικής νόσου σε άλλα όργανα ή τα οστά.

Εξετάσεις προ-συμπτωματικού ελέγχου δε συστήνονται επί του παρόντος στον γενικό πληθυσμό, καθώς οργανισμοί όπως η United States Preventive Services Task Force συστήνουν πως δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να δικαιολογήσουν το όφελος μίας τέτοιας πρακτικής (4). Η γενική εξέταση των ούρων είναι από τις απλούστερες και λιγότερο επεμβατικές μεθόδους για το screening των ασθενών, καθώς μέχρι και 85% μπορεί να έχουν μικροσκοπική ή μακροσκοπική αιματουρία (3). Ενώ η ευαισθησία της γενικής εξέτασης ούρων είναι καλή, η ειδικότητα της είναι χαμηλή λόγω πολλών αιτιών αιματουρίας (λοιμώξεις, λιθίαση, χρόνια κυστίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, τραύμα, έμμηνος ρύση, υπερβολική άσκηση ή αφυδάτωση). Ένα ακόμα χρήσιμο τεστ είναι η εξέταση της μορφολογίας των κυττάρων που βρίσκονται στα ούρα, μία εξέταση που ονομάζεται κυτταρολογική εξέταση ούρων. Το δείγμα πρέπει να λαμβάνεται σε ώρα εκτός της πρωινής μετά την αφύπνιση, καθώς η παραμονή των ούρων στην κύστη κατά τη νυχτερινή κατάκλιση προκαλεί κυτταρόλυση και μπορεί να οδηγήσει σε ψευδή αποτελέσματα, ενώ για την επίτευξη καλύτερη ευαισθησίας συστήνεται η λήψη 2-3 δειγμάτων σε διαφορετικές ημέρες (5-6). Το κύριο μειονέκτημα είναι η χαμηλή ευαισθησία (34%) για χαμηλής κακοήθειας όγκους, ενώ για υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκους και carcinoma in situ (CIS), η ευαισθησία μπορεί να φτάσει το 90% λόγω πολλών κυτταρικών αλλαγών (5-6). Έτσι λόγω της πολύ καλής ειδικότητας (99%), του χαμηλού κόστους και επειδή είναι μη επεμβατική μέθοδος, θεωρείται από τα πιο πολύτιμα "όπλα" κατά τη διάγνωση και την παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Πέρα από την κυτταρολογική εξέταση ούρων, πολλά τεστ ούρων που βασίζονται στην ανίχνευση βιοδεικτών βρίσκονται υπό μελέτη και χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη, αλλά κανένα από αυτά δεν μπορεί να αντικαταστήσει το "gold-standard" για τη διάγνωση της νόσου, που είναι η κυστεοσκόπηση (6,7). Με την άκαμπτη ή εύκαμπτη κυστεοσκόπηση, μπορεί να ανιχνευτεί το φορτίο και η εντόπιση της νόσου, η πιθανή διήθηση των ουρητηρικών στομίων και επιτρέπει επίσης την παρακολούθηση των ασθενών. Το βασικό μειονέκτημα είναι η επεμβατικότητα της μεθόδου και η χαμηλή ανοχή εκ μέρους των ασθενών, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται άκαμπτα εργαλεία. Λόγω της χαμηλής ικανότητας να διαγιγνώσκονται CIS, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές

όπως η fluorescence based photodynamic (PDD) κυστεοσκόπηση, όπου εγχύεται μία ενδοφλέβια ουσία (5-ALA) περίπου μία ώρα πριν την κυστεοσκόπηση. Η ουσία αυτή συγκεντρώνεται και χρωματίζει τα καρκινικά κύτταρα λόγω του υψηλού μεταβολισμού τους και του δυναμικού πολλαπλασιασμού τους κι έτσι επιτρέπει τη διάγνωση ακόμα και μη εξωφυτικών όγκων (6). Μία επίσης ενδιαφέρουσα τεχνική που επικουρεί τη διάγνωση του καρκίνου της κύστεως, είναι η τεχνική Narrow Band Imaging (NBI), κατά την οποία αντί του λευκού φωτός χρησιμοποιείται άλλο εύρος που επιτρέπει την ευκολότερη ανίχνευση των όγκων λόγω της καλύτερης ταυτοποίησης των αιμοφόρων αγγείων, καθώς η αιμοσφαιρίνη απορροφά καλύτερα το φως σε αυτά τα μήκη κύματος αντί του λευκού φωτός (6). Πολλές μελέτες έχουν δείξει την υπεροχή των τεχνικών αυτών έναντι της κυστεοσκόπησης χρησιμοποιώντας λευκό φως, επιτρέποντας την ανίχνευση έως και 1.5 φορές περισσότερων όγκων (8).

Η θεραπεία της νόσου εξαρτάται από το στάδιο αυτής. Η πρωταρχική θεραπεία της μη-μυοδιηθητικής νόσου, είναι η εκτομή του όγκου διουρηθρικά με σκοπό τόσο να αφαιρεθεί το νεοπλασματικό φορτίο, εάν δυνατόν ριζικά, αλλά και για να σταδιοποιηθεί με ακρίβεια η νόσος μετά από ιστολογική εξέταση. Κατά τη διάρκεια της επέμβασης γίνεται εξονυχιστική κυστεοσκόπηση ώστε να αναγνωριστούν οι εξωφυτικές μάζες αλλά αν είναι δυνατόν και επιφανειακοί όγκοι, ελέγχονται τα ουρητηρικά στόμια και στη συνέχεια εξαιρούνται όλες οι νεοπλασματικές εστίες με χρήση μονοπολικής ή διπολικής διαθερμίας. Σε περιπτώσεις που υπάρχει νόσος T1, βλάβες υψηλού βαθμού κακοήθειας, μη πλήρης εκτομή των όγκων ή μη λήψη μυϊκού χιτώνα, ενδείκνυται νέα επέμβαση σε 6 εβδομάδες καθώς μπορεί να υπάρχει υπολειπόμενη νόσος στο 36-63% των ασθενών (9,10). Τα επεισόδια υποτροπών είναι πολύ συχνά και αφορούν το 50% των ασθενών κατά το πρώτο έτος παρακολούθησης, ενώ το 0.24-25% μπορεί να εμφανίσει μυοδιηθητική νόσο (11). Η πιο αποτελεσματική θεραπεία της μείωσης των υποτροπών είναι η ενδοκυστική έγχυση χημειοθεραπείας (Epirubicin, Pharmorubicin) ή ανοσοθεραπείας (BCG), ενώ για τη μείωση της πιθανότητας εξέλιξης σε μυοδιηθητική νόσο αποτελεσματική είναι μόνο η θεραπεία με BCG. Ο κύριος μηχανισμός δράσης της χημειοθεραπείας είναι η αποφυγή της εμφύτευσης αιωρούμενων καρκινικών κυττάρων που βρίσκονται στα ούρα μετά την εκτομή του όγκου, όταν η έγχυση γίνεται άμεσα μετεγχειρητικά (εντός 6-24 ωρών). Απόλυτες αντενδείξεις για τη χορήγηση χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά είναι η διάτρηση του τοιχώματος της κύστης διεγχειρητικά, η αιματουρία και πιθανή αλλεργία στο φάρμακο. Τα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την ενδοκυστική χημειοθεραπεία θεωρούνται ισοδύναμα, ενώ η βιβλιογραφία υποδεικνύει πως μία άμεση μετεγχειρητική ενδοκυστική έγχυση χημειοθεραπείας μειώνει τον κίνδυνο υποτροπών από 48.4% σε 36.7% κατά την παρακολούθηση 3.4 ετών (12). Οι ασθενείς που κυρίως επωφελούνται από την άμεση μετεγχειρητική έγχυση είναι αυτοί με χαμηλού κινδύνου νόσο (EORTC recurrence score 0-2). Η ενδοκυστική έγχυση με ανοσοθεραπεία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1976 από τον Alvaro Morales, που παρατήρησε την αντινεοπλασματική δράση του Μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης (Bacillus Calmette-Guérin-BCG) σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως (13). Ο βασικός μηχανισμός δράσης θεωρείται πως είναι η επαγωγή της ανοσολογικής αντίδρασης του οργανισμού για να καταπολεμήσει το εξασθενημένο Μυκοβακτηρίδιο, που οδηγεί σε παραγωγή κυτταροκινών που ενεργοποιούν την κυτταρική ανοσία και τα T-λεμφοκύτταρα τύπου I και II με στόχο την απόπτωση των νεοπλασματικών κυττάρων (14). Το βασικό πλεονέκτημα της ενδοκυστικής ανοσοθεραπείας με BCG είναι πως εκτός από την μείωση των υποτροπών όπως με την ενδοκυστική χημειοθεραπεία, επιτυγχάνεται μείωση της πρόοδου της νόσου

συγκριτικά με το placebo (13.8% vs 27%) αλλά και συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία (7.7% vs 9,4%) (15,16). Η ανοσοθεραπεία μπορεί να δοθεί ως θεραπεία εφόδου ως έξι εβδομαδιαίες εγχύσεις τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες μετά την τελευταία εκτομή, αλλά τα περισσότερα προτεινόμενα σχήματα περιέχουν και θεραπεία συντήρησης με τρεις εβδομαδιαίες εγχύσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα για 1-3 χρόνια, αναλόγως του βαθμού κακοήθειας του όγκου και της ομάδας κινδύνου που ανήκει ο ασθενής (6). Η θεραπεία με BCG εμφανίζει οφέλη και στους ασθενείς με CIS, καθώς οδηγεί σε αρχική ανταπόκριση 68% και συνολικό διάστημα ελεύθερο νόσου 51% (17,18).

Η θεραπεία της μυοδιηθητικής νόσου διαφέρει σημαντικά, καθώς θεωρείται η πιο επιθετική μορφή της νόσου. Προσεκτικά επιλεγμένοι ασθενείς (μονήρης όγκος μεγέθους < 5 εκ, νόσος περιορισμένη στην κύστη, πλήρης εκτομή με αρνητικό επανέλεγχο, απουσία νόσου στο ανώτερο ουροποιητικό και απόφραξης ουρητήρων ή μεταστατικής νόσου) καθώς και ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν είναι υποψήφιοι για μείζονα χειρουργική επέμβαση, μπορούν να επωφεληθούν από την τριπλή θεραπεία με εκτομή του όγκου διουρηθρική, ακτινοθεραπεία και συστηματική χημειοθεραπεία (6). Στους υπόλοιπους ασθενείς με μυοδιηθητική νόσο η καλύτερη δυνατή θεραπεία είναι η ριζική κυστεκτομή με αμφοτερόπλευρο εκτεταμένο πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Η ριζική κυστεκτομή αποτελεί μείζονα χειρουργική επέμβαση και συνοδεύεται από θνητότητα 1-2% και νοσηρότητα έως και 50% κατά τις πρώτες 30-90 ημέρες μετεγχειρητικά (6). Ακόμα και μετά από μία τόσο ριζική επέμβαση, η συνολική επιβίωση στην 5ετία είναι 50% (19). Γι' αυτό και εκτεταμένες προσπάθειες αύξησης της συνολικής επιβίωσης οδήγησαν στον καθορισμό της προεγχειρητικής, νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας με σχήμα που περιλαμβάνει πλατίνα και οδηγεί σε αύξηση της επιβίωσης κατά 5-7% στην 5ετία (20). Ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση είναι το στάδιο της νόσου T και N (διήθηση λεμφαδένων) μετά την κυστεκτομή. Ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες και νόσο pT0, pTa, pT1 εμφανίζουν τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης στα 5 και 10 χρόνια (>90%), ενώ σε ασθενείς με νόσο pT2 ή/και διήθηση των λεμφαδένων, η υποτροπή εμφανίζεται στο 25-30% (21).

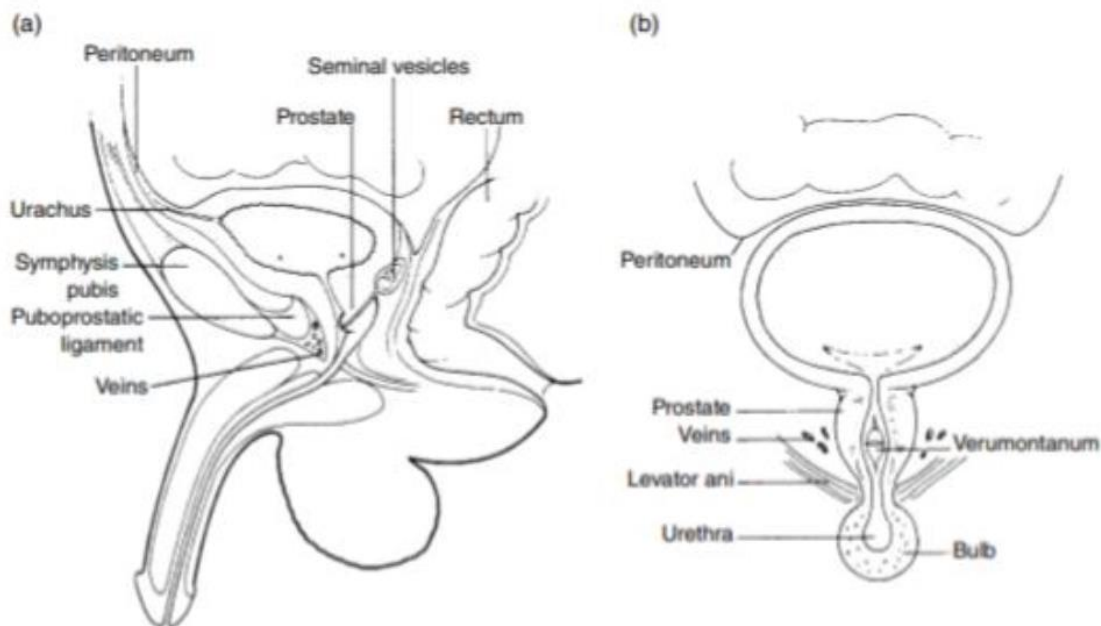
2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ

Ανατομία της ουροδόχου κύστης και της ουρήθρας

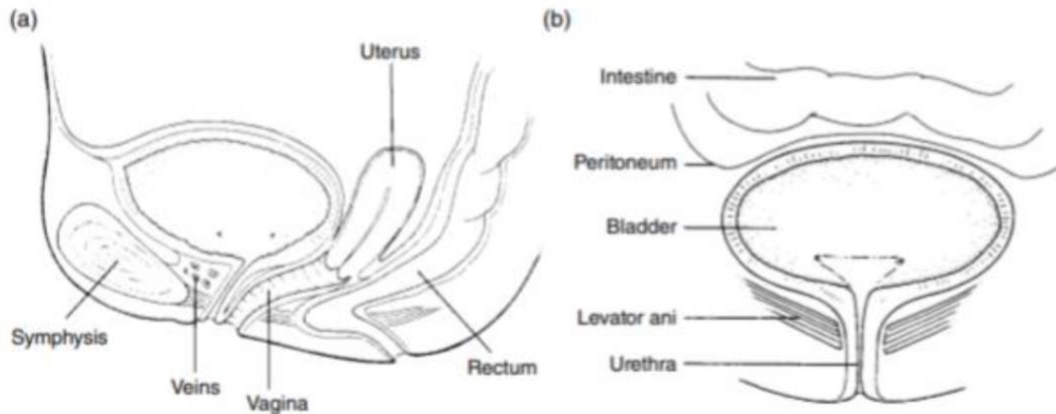
Η ουροδόχος κύστη είναι ένα εξωπεριτοναϊκό πυελικό όργανο. Μόνο ο θόλος και μέρος του οπίσθιου τοιχώματος της κύστης καλύπτονται από το πλευρικό περιτόναιο. Ωστόσο, όταν είναι γεμάτη, η ουροδόχος κύστη εξέρχεται της ανατομικής περιοχής της πυέλου και μπορεί να φτάσει μέχρι και το επίπεδο του ομφαλού. Η ουροδόχος κύστη στερείται ανατομικής κάψας. Βρίσκεται πίσω από την ηβική σύμφυση, αφοριζόμενη από αυτήν από τον χώρο του Retzius (οπισθοηβικός χώρος).

Στους άνδρες, η ουροδόχος κύστη εντοπίζεται προσθίως του ορθού και στον ενδιάμεσο χώρο αυτών βρίσκεται μια πτυχή του περιτοναίου (γνωστή ως περιτονία Denonvilliers). Αμφοτερόπλευρα στο κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα της εντοπίζονται οι ουρητήρες, οι σπερματοδόχες κύστεις και οι σπερματικοί πόροι (Εικόνα 1α/β).

Στην γυναίκα, η ουροδόχος κύστη βρίσκεται μπροστά από τον κόλπο και τη μήτρα, με τον κυστεομητρικό θύλακα του Douglas ενδιάμεσα. Αμφοτερόπλευρα στο κατώτερο οπίσθιο τοίχωμα της εντοπίζονται οι ουρητήρες. Η γυναικεία ουρήθρα βρίσκεται εντός του προσθίου κοιλιακού τοιχώματος (Εικόνα 2α/β).

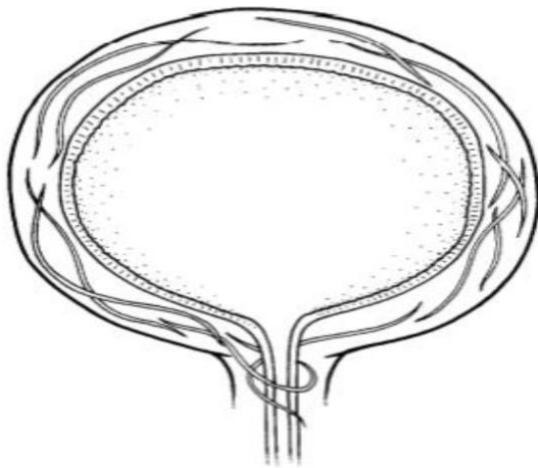


Εικόνα 1: (α) Οβελιαία διατομή της ανδρικής πυέλου που επεξηγεί τις κύριες ανατομικές σχέσεις; (β) Στεφανιαία διατομή.



Εικόνα 2: (α) Οβελιαία διατομή της γυναικείας πυέλου που επεξηγεί τις κύριες ανατομικές σχέσεις; (β) Στεφανιαία διατομή.

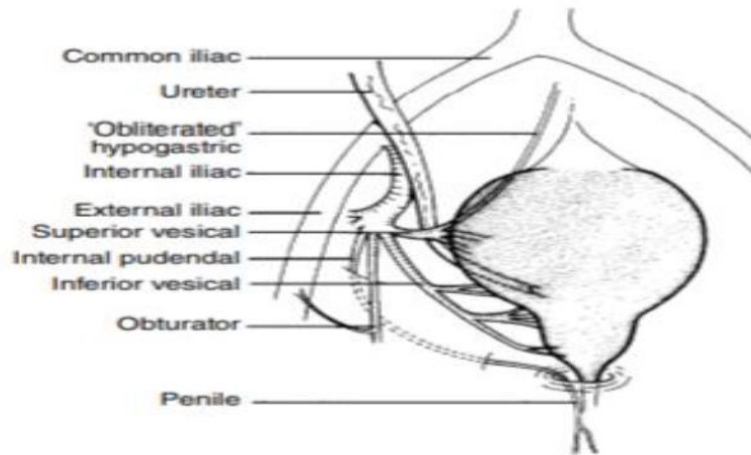
Δομικά η κύστη αποτελείται από δεσμίδες λείων μυϊκών ινών (εξωστήρας μυς) που αποτελούν το κύριο μέρος του τοιχώματος της (Εικόνα 3). Διαφοροποιημένα από την αναφερθείσα διάταξη στρώματα μυϊκών ινών μπορούν να αναγνωριστούν στο τρίγωνο και στον αυχένα της ουροδόχου κύστης. Οι μυϊκές στοιβάδες επενδύονται εσωτερικά από συνδετικό ιστό ενώ το εσωτερικό της κύστης καλύπτεται από το ουροθήλιο. Το ουροθήλιο της κύστης διαστέλλεται και συστέλλεται μαζί με τον εξωστήρα μυ και σχηματίζει έναν αποτελεσματικό φραγμό (αίματος-ούρων) για την πρόληψη της ουραιμίας.



Εικόνα 3: Η διάταξη των λείων μυϊκών ινών της ουροδόχου κύστης. Οι λείες μυϊκές ίνες τυλίγονται κυκλωτερώς γύρω από το εσωτερικό της κύστης δημιουργώντας έναν σχηματισμό που μοιάζει περισσότερο με καλάθι παρά με μια σειρά στρωμάτων.

Η αρτηριακή αιμάτωση της ουροδόχου κύστης γίνεται κυρίως από την έσω λαγόνια αρτηρία, η οποία διαχωρίζεται σε πρόσθιους και οπίσθιους κλάδους (Εικόνα 4). Η οπίσθια διαίρεση δίνει την λαγονοσφυϊκή, την πλάγια ιερή και την άνω γλουτιαία, ενώ η πρόσθια διαίρεση παρέχει τρεις κλάδους στην ουροδόχο κύστη (άνω κυστική, ομφαλική και κάτω κυστική), και τρεις σπλαγχνικούς κλάδους (μέση ορθική, κολπική και μητρική αρτηρία). Επίσης οι πρόσθιοι κλάδοι της έσω λαγονίου περιλαμβάνουν την θυροειδική, την κάτω γλουτιαία και την έσω αιδουϊκή αρτηρία. Οι κλάδοι προς τον προστάτη και τις σπερματοδόχες κύστες προέρχονται

από τις κάτω κυστικές αρτηρίες. Οι φλέβες της ουροδόχου κύστης παροχετεύονται στο κυστικό φλεβικό πλέγμα, το οποίο επικοινωνεί με το φλεβικό πλέγμα του προστάτη, ή του κόλπου και της μήτρας καθώς επίσης και με τις έσω λαγόνιες, ωθητικές και άνω αιμορροϊδικές και ιερές φλέβες, παρέχοντας μια άμεση οδό προς τα οστά της λεκάνης και των σπονδύλων. Τα λεμφαγγεία της ουροδόχου κύστης παροχετεύονται στους έξω και έσω λαγόνιους λεμφαδένες καθώς επίσης και στους θυροειδικούς λεμφαδένες.



Εικόνα 4. Αιμάτωση της ουροδόχου κύστης

3. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Η μικροσκοπική δομή του τοιχώματος της ουροδόχου κύστης αποτελείται από το ουροθήλιο, το χόριο, τρεις στοιβάδες λείων μυϊκών ινών και τον ορογόνο χιτώνα.

Το επιθήλιο της ουροδόχου κύστης είναι στρωματοποιημένο επιθήλιο που ονομάζεται ουροθήλιο. Εμφανίζεται αποκλειστικά στο ουροποιητικό σύστημα (ουρητήρες, ουροδόχος κύστη και τμήμα της ουρήθρας). Το πάχος του ουροθηλίου της ουροδόχου κύστης ποικίλλει ανάλογα με τον βαθμό πλήρωσης του οργάνου. Όταν η ουροδόχος κύστη είναι άδεια, έχει πάχος 5-7 κυττάρων. Υπάρχει ένα βασικό στρώμα από κύτταρα πάνω στο οποίο βρίσκονται ένα ή περισσότερα στρωματά ενδιάμεσων κυττάρων. Οι στοιβάδες διαμορφώνονται ως εξής:

- Η εσωτερική στοιβάδα, που έρχεται σε επαφή με τα ουρά, χρησιμεύει ως φράγμα με τον υποκείμενο ιστό και αποτελείται από ένα μονό στρώμα κυττάρων 'ομπρελά' που συχνά είναι διπύρρηνα. Αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν έναν αδιαπέραστο φραγμό με στενούς συνδέσμους. Τα χαρακτηριστικά αυτά προσδίδουν την ιδιότητα στο ουροθήλιο να μη διαπερνάται από ούρα.

- Η ενδιάμεση στοιβάδα σχηματίζεται από δυο ή τρία στρώματα πολυγωνικών κυττάρων.

- Η βασική στοιβάδα σχηματίζεται από δυο η τρία στρώματα μικρών κυβοειδών βασικών κυττάρων.

Όταν η κύστη διατείνεται τα κύτταρα σχηματίζουν μόνο δύο ή τρεις στοιβάδες και είναι πλακώδη (πεπλατυσμένα) χωρίς να υφίστανται κάποια δομική βλάβη. Λόγω αυτής της ικανότητας του ουροθηλίου είναι γνωστό ως μεταβατικό επιθήλιο.

Το χόριο είναι αυτό που διαχωρίζει το ουροθήλιο από την υποκείμενη μυϊκή στοιβάδα. Υποστηρίζει το επιθήλιο και περιέχει μικρά αγγεία που προμηθεύουν θρεπτικά συστατικά καθώς και οξυγόνο το επιθήλιο. Επίσης περιλαμβάνει λεμφαγγεία, ανοσοκύτταρα, νευρικές απολήξεις, ινοβλάστες, μυοϊνοβλάστες, λιποκύτταρα και ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal.

Ο μυϊκός χιτώνας σχηματίζει τον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης, ο οποίος όταν συσπάται εξωθεί τα ουρά προς την ουρήθρα. Αποτελείται από τρεις στοιβάδες, την έσω και έξω επιμήκη και τη μεση κυκλωτερή στοιβάδα. Οι δεσμίδες των λείων μυϊκών ινών των διαφορετικών στοιβάδων συνδέονται στενά και είναι δύσκολο να διαχωριστούν οι τρεις στοιβάδες.

Ο ορογόνος χιτώνας είναι συνδετικός ιστός και περιέχει αιμοφόρα αγγεία διαφόρων μεγεθών.

Ο πιο συχνός ιστολογικός τύπος καρκίνου ουροδόχου κύστεως είναι οι όγκοι εκ μεταβατικού επιθηλίου, που είναι το αίτιο για >95% των όγκων κύστεως στις Δυτικές χώρες. Υπάρχουν διάφορα ενδιάμεσα στάδια για να εξελιχθεί μία προκαρκινωματώδης βλάβη σε κακοήθεια. Η επίπεδη ουροθηλιακή υπερπλασία σύμφωνα με τον Παγκόσμιο οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) ορίζεται ως η τοπική πάχυνση του ουροθηλίου, που προκαλείται από αυξημένο αριθμό στοιβάδων του ουροθηλίου, χωρίς όμως να αναγνωρίζεται κυτταρική ατυπία (22). Μερικές

από τις πιο συχνές αιτίες ουροθηλιακής υπερπλασίας είναι η χρόνια φλεγμονή, ύπαρξη ξένων σωμάτων π.χ. καθετήρας και θεωρείται πως μπορεί να εξελιχθεί σε κακοήθεια σε ορισμένες περιπτώσεις (23). Η αντιδραστική ατυπία είναι βλάβη που οφείλεται σε φλεγμονή όπως προηγηθείσα επέμβαση, ενδοκυτικές εγχύσεις με χημειοθεραπεία ή ανοσοθεραπεία, λιθίαση κύστεως και χαρακτηρίζεται από ιστολογικές αλλαγές και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων. Σε περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ατυπίας αλλά χωρίς την ύπαρξη κακοήθειας, ο ΠΟΥ όρισε τον όρο ουροθηλιακή ατυπία μη καθορισμένης σημασίας, που περιγράφει κυτταρική ατυπία σοβαρού βαθμού που είναι δυσανάλογη με την υπάρχουσα φλεγμονή. Η ουροθηλιακή δυσπλασία ορίζεται ως το στάδιο πριν το καρκίνωμα *in situ* (22). Τα υπάρχοντα δεδομένα υποδεικνύουν πως το ποσοστό των βλαβών χαμηλού βαθμού δυσπλασίας σε καρκίνωμα φτάνει έως 20% (24). Το τελικό στάδιο στο “μονοπάτι” της καρκινογένεσης είναι η δημιουργία καρκινώματος *in situ* (επίπεδη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία) ή εξωφυτικής βλάβης υψηλού βαθμού κακοήθειας (22). Το βασικό χαρακτηριστικό είναι η ύπαρξη έντονης κυτταρικής ατυπίας, απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Η διάγνωση του CIS μπορεί να υποστηριχθεί από τεχνικές ανοσοιστοχημείας, καθώς το αντιγόνο CK20 εκφράζεται κανονικά μόνο στα κύτταρα “ομπρέλας”, αλλά στο καρκίνωμα CIS εμφανίζεται σε όλα τα στρώματα. Άλλοι χρήσιμοι δείκτες για την διαφοροδιάγνωση του CIS από την υπερπλασία είναι τα αντιγόνα p53, CD44, Ki-67 (24). Το CIS θεωρείται πως οδηγεί, εάν δε θεραπευτεί, σε μυοδιηθητικό καρκίνωμα στο 80% των περιστατικών εντός 5ετίας (25), ενώ σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μετά από κυστεκτομή και εμφάνιση της νόσου στο ανώτερο ουροποιητικό (26).

Άλλοι τύποι καρκινώματος κύστεως είναι το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, που είναι το δεύτερο συχνότερο και σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή (καθετήρες, λίθοι, ουρολοιμώξεις) και μία συγκεκριμένη παρασιτική λοίμωξη που ανευρίσκεται σε ασθενείς από την Αφρική και τη Μέση Ανατολή, τη λοίμωξη από το *Schistosoma Haematobium* (Bilharziasis). Στην Αίγυπτο ενδεικτικά, το 60% των περιστατικών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως οφείλονται στη συγκεκριμένη λοίμωξη, η οποία οδηγεί στην καρκινογένεση εντός 30 ετών. Ο τρίτος συχνότερος ιστολογικός τύπος είναι το αδενοκαρκίνωμα, που αφορά το 0.5-2% των νεοπλασιών της κύστεως. Είναι ο συχνότερος ιστολογικός τύπος καρκίνου κύστεως σε ασθενείς με εκτροφή ουροδόχου κύστεως και είναι άκρως επιθετικός με ποσοστά 5ετούς επιβίωσης <20%. Άλλοι σπανιότεροι τύποι είναι τα νευροενδοκρινή καρκινώματα, τα πλασμακυτταροειδή καρκινώματα κα.

Η σταδιοποίηση του καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως βασίζεται στο σύστημα TNM 2017 (27), όπως φαίνεται στην εικόνα 5.

T - Primary tumour	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Ta	Non-invasive papillary carcinoma
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : 'flat tumour'
T1	Tumour invades subepithelial connective tissue
T2	Tumour invades muscle
T2a	Tumour invades superficial muscle (inner half)
T2b	Tumour invades deep muscle (outer half)
T3	Tumour invades perivesical tissue
T3a	Microscopically
T3b	Macroscopically (extravesical mass)
T4	Tumour invades any of the following: prostate stroma, seminal vesicles, uterus, vagina pelvic wall, abdominal wall
T4a	Tumour invades prostate stroma, seminal vesicles, uterus or vagina
T4b	Tumour invades pelvic wall or abdominal wall
N – Regional lymph nodes	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single lymph node in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N2	Metastasis in multiple regional lymph nodes in the true pelvis (hypogastric, obturator, external iliac, or presacral)
N3	Metastasis in common iliac lymph node(s)
M - Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1a	Non-regional lymph nodes
M1b	Other distant metastases

Εικόνα 5. Σύστημα TNM (2017) ταξινόμησης για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως

4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως αποτελεί την 9^η συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως και τη 13^η πιο συχνή αιτία θανάτου σχετιζόμενη με νεοπλασίες, ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες θεωρείται η 6^η συχνότερη αιτία. Περίπου το 60% όλων των περιπτώσεων καταγράφεται στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική (Η.Π.Α., Καναδάς) με την πλειονότητα των περιστατικών να είναι άνδρες (77%). Η 5ετής συνολική επιβίωση κυμαίνεται μεταξύ 40-80% με τον κύριο προγνωστικό παράγοντα να είναι η διείδυση ή όχι του μυϊκού χιτώνα του τοιχώματος της ουροδόχου κύστεως.

Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως

- Επαγγελματική έκθεση: υπολογίζεται πως περίπου 30% των περιπτώσεων καρκίνου κύστεως σχετίζεται με την επαγγελματικής έκθεση σε καρκινογόνα. Πιο συγκεκριμένα αυξημένος κίνδυνος έχει εντοπιστεί σε εργάτες ορυχείων (SRR=1.31, 95% C.I.: 1.09-1.57), οδηγούς λεωφορείων (SRR=1.29, 95% C.I.: 1.08-1.53), εργάτες στη βιομηχανία πλαστικών (SRR=1.29, 95% C.I.: 1.06-1.58), μηχανικούς αυτοκινήτων (SRR=1.27, 95% C.I.:1.10-1.46), εργάτες στη βυρσοδεψία (SRR=1.27, 95% C.I.:1.07-1.49), εργάτες μεταλλείων (SRR=1.27, 95% C.I.:1.02-1.58), μηχανικούς (SRR=1.21, 95% C.I.:1.12-1.31), κομμωτές (SRR=1.23, 95% C.I.: 1.11-1.37) (28). Είναι ενδιαφέρον πως οι κομμωτές που εργάζονται για περισσότερο από 10 έτη εμφανίζουν ακόμα μεγαλύτερο κίνδυνο (SRR=1.70, 95% C.I.: 1.01-2.88) (29). Παρομοίως οι ελαιοχρωματιστές (SRR=1.250), οι εργάτες στη βιομηχανία πετρελαίου (SRR=1.4, 95% C.I.: 1.27-1.54) ή αλουμινίου (pooled RR=1.29, 95% C.I.: 1.12-1.49) εμφανίζουν επίσης αυξημένο κίνδυνο (30). Οι πυροσβέστες με περισσότερα από 40 έτη εργασίας έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (SRR=5.7, 95% C.I.: 1.56-14.63). Οι ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι οι: αρωματικές αμίνες (4-aminobiphenyl, arsenic, benzo(a)pyrene, benzidine and N,N-bis(2-chloroethyl)-2-naphthylamine(chlornaphazine) ως καρκινογόνες για τους ανθρώπους και οι 4,4'-methylenebis(2-methylaniline)/ ortho-toluidine ως δυνητικά καρκινογόνες για τον άνθρωπο.
- Νερό: η συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό θεωρείται ως παράγοντας κινδύνου σύμφωνα με τον ΠΟΥ, αλλά κυρίως σε υψηλές και όχι σε χαμηλές συγκεντρώσεις < 100-200 microg/L) (31).
- Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία: ασθενείς που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία από εκρήξεις ατομικών βομβών και επιβίωσαν εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κύστεως, όπως και ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοβολία για θεραπεία άλλων νεοπλασιών (32).
- Χρήση καπνού: η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης καπνού και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου κύστεως παρατηρήθηκε για πρώτη φορά το 1950, ενώ η ακριβής αιτιολογική σχέση διαπιστώθηκε αργότερα το 1980. Οι Zeegers et al στη μετα-ανάλυση τους συμπεριέλαβαν 35 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και 8 μελέτες κοόρτης και υποστήριξαν πως το κάπνισμα είναι υπεύθυνος παράγοντας για τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε άνδρες (OR=3.18, 95% C.I.: 2.35-4.29) αλλά και σε γυναίκες (OR=2.90, 95% C.I.: 2.01-4.19) (33). Ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος με την αυξημένη διάρκεια χρήσης καπνού και κυμαίνεται μεταξύ διπλάσιου κινδύνου σε

χρήση <10 έτη σε περισσότερο από 4 φορές αυξημένο κίνδυνο όταν η διάρκεια χρήσης ξεπερνάει τα 40 έτη (34). Η διακοπή της χρήσης καπνού αναστρέφει τον κίνδυνο και υπάρχει μείωση εμφάνισης της νόσου κατά 30% μετά από 1-4 έτη διακοπής, αλλά ο κίνδυνο δεν φτάνει ποτέ τα επίπεδα εμφάνισης της νόσου των μη καπνιστών ακόμα και μετά από 25 έτη από τη διακοπή (34). Τα δεδομένα σχετικά με το παθητικό κάπνισμα και τη χρήση ατμού δεν είναι οριστικά.

- Φυσική άσκηση: Δε φαίνεται να υπάρχει σαφής αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ της φυσικής άσκησης και της εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως (35).
- Οικογενειακό ιστορικό: οι συγγενείς 1^{ου} βαθμού ασθενών με καρκίνο κύστεως εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, αλλά δεν υπάρχει σαφής τύπος κληρονομικότητας που να εξηγεί αυτή τη συσχέτιση. Οικογενής εμφάνιση της νόσου συνδυάζεται με κακοήθειες στομάχου, λάρυγγα, νεφρού, ενδομητρίου, λευχαιμία τόσο λόγω κοινών γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων (κάπνισμα, δίαιτα κ.α.) (36). Υπάρχει εντατική μελέτη για την ταυτοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για την εμφάνιση του καρκίνου της κύστεως και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως ασθενείς που είναι NTA2 slow acetylators και φέρουν το γονότυπο GSTM1 null έχουν αυξημένο κίνδυνο (36).
- Κατανάλωση αλκοόλ, καφέ, τσαγιού: η κατανάλωση τόσο πράσινου όσο και άλλων ειδών τσαγιού δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο κακοήθειας της κύστεως (OR=1.0, 95% C.I.: 0.9-1.1) (37). Η κατανάλωση καφέ δεν σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο στις γυναίκες, αλλά στους άνδρες φαίνεται να υπάρχει θετική συσχέτιση (OR=1.26, 96% C.I.: 1.09-1.46) (37). Η κατανάλωση αλκοόλ δε φαίνεται προς το παρόν να σχετίζεται με τον καρκίνο της κύστεως ανεξαρτήτως της ποσότητας αλκοόλης που καταναλώνεται (38).
- Δίαιτα: σε μία μετα-ανάλυση 5 μελετών κοόρτης και 9 μελετών ασθενών-μαρτύρων, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης ψαριών και της εμφάνισης καρκίνου κύστεως (RR=0.86, 95% C.I.: 0.61-1.12) (39). Σχετικά με το σελήνιο, ένα ιχνοστοιχείο που ανευρίσκεται στο περιβάλλον, υπάρχουν ενδείξεις πως έχει προστατευτικό ρόλο έναντι του καρκίνου της κύστεως, καθώς η επίπτωση της νόσου μειώνεται κατά 25% για κάθε αύξηση του σεληνίου στο πλάσμα κατά 10 ng/ml σύμφωνα με μελέτες (40). Τροφές όπως οι σαρδέλες, τα όστρακα, ξηροί καρποί, τόνος, μύδια, γαρίδες, σολομός, κάβουρες, χοιρινό, ζυμαρικά, δημητριακά ολικής άλεσης, χοιρινό, μοσχάρι, γαλοπούλα, τυρί cottage, αυγά, καφέ ρύζι, ηλιόσποροι, φασόλια, μανιτάρια, σπανάκι, γάλα, γιαούρτι, φακές και οι μπανάνες είναι πλούσιες σε σελήνιο και μπορούν να συστήνονται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο, εφόσον δεν υπάρχουν άλλες αντενδείξεις για τη λήψη τους (40). Τέλος, όσον αφορά τα εσπεριδοειδή φρούτα, τα κίτρινα/πορτοκαλί λαχανικά και το ψητό/παστό κρέας, τα δεδομένα είναι περιορισμένα και αντικρουόμενα (41).
- Σακχαρώδης Διαβήτης: ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με σχετικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (RR=1.24, 95% C.I.: 1.08-1.42) (42).
- Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά: η παχυσαρκία και ο αυξημένος δείκτης μάζας-σώματος (BMI) είναι μία σύγχρονη επιδημία και πολλαπλές μελέτες υποδεικνύουν το ρόλο τόσο της παχυσαρκίας, όσο και του αυξημένου ύψους αλλά και της αυξημένης περιφέρειας μέσης με διάφορους τύπους καρκίνου. Ο κύριος παθογενετικός μηχανισμός πίσω από αυτή τη συσχέτιση θεωρείται πως είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, που με τη σειρά της επάγει την παραγωγή και αυξημένη δραστηριότητα του insulin-growth factor 1 (IGF-1), που οδηγεί σε αυξημένο κυτταρικό

πολλαπλασιασμό, ενώ παράλληλα εμποδίζει και την κυτταρική απόπτωση. Αυτός ο συνεχής κύκλος κυτταρικού πολλαπλασιασμού ευνοεί την ανάπτυξη κακοήθων όγκων και αυξάνει την επιθετικότητα των καρκινικών κυττάρων λόγω των συνεχών μεταλλάξεων που συσσωρεύονται. Το αυξημένο ύψος σώματος ισοδυναμεί με αυξημένο αριθμό κυττάρων και αυξημένο αριθμό κυτταρικών διαιρέσεων, επομένως και μεγαλύτερη πιθανότητα μεταλλάξεων και καρκινογένεσης. Παρόλο που οι περισσότεροι τύποι καρκίνου έχουν συσχετιστεί με το αυξημένο σωματικό ύψος, τα υπάρχοντα δεδομένα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως είναι αντικρουόμενα.

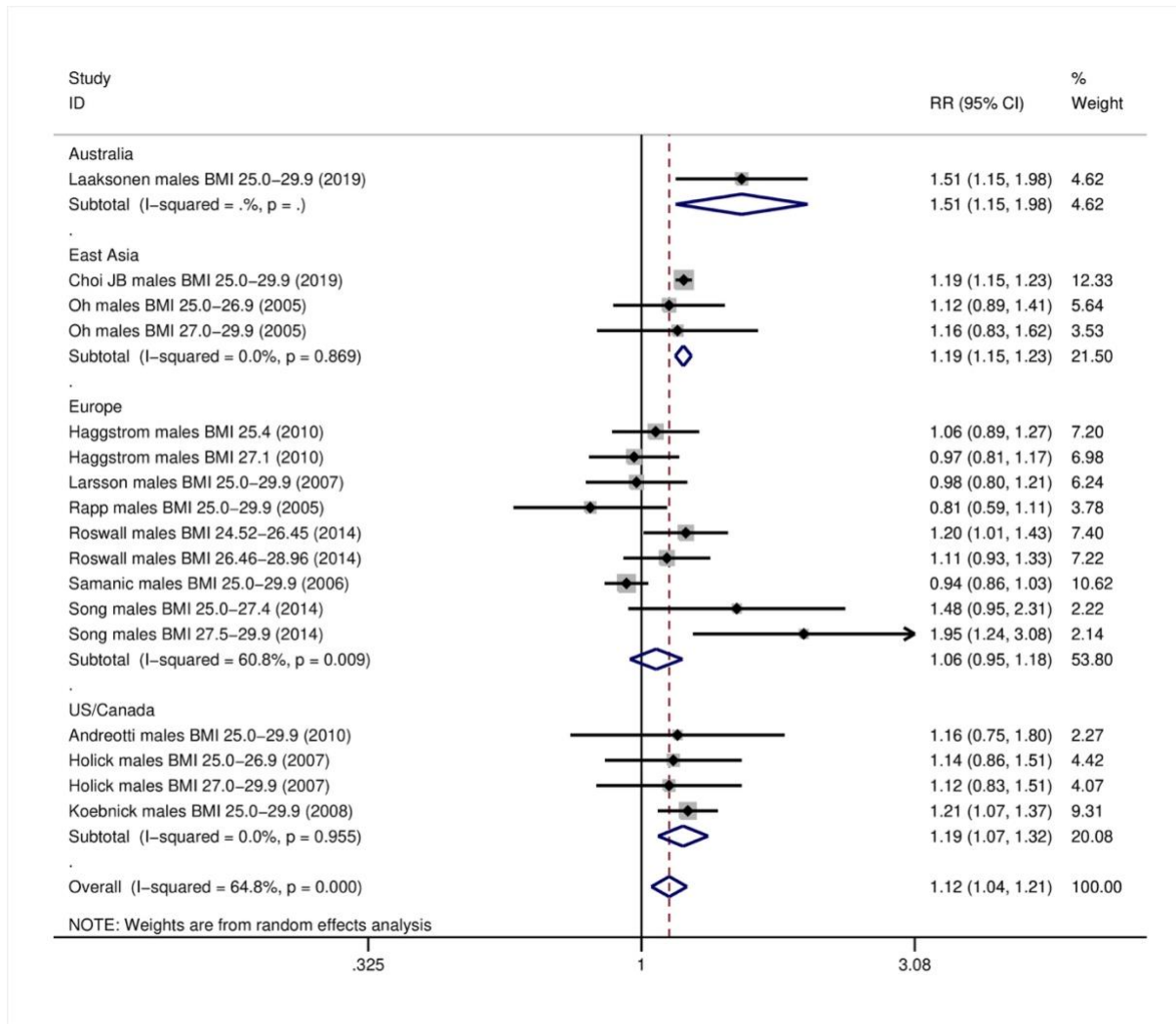
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

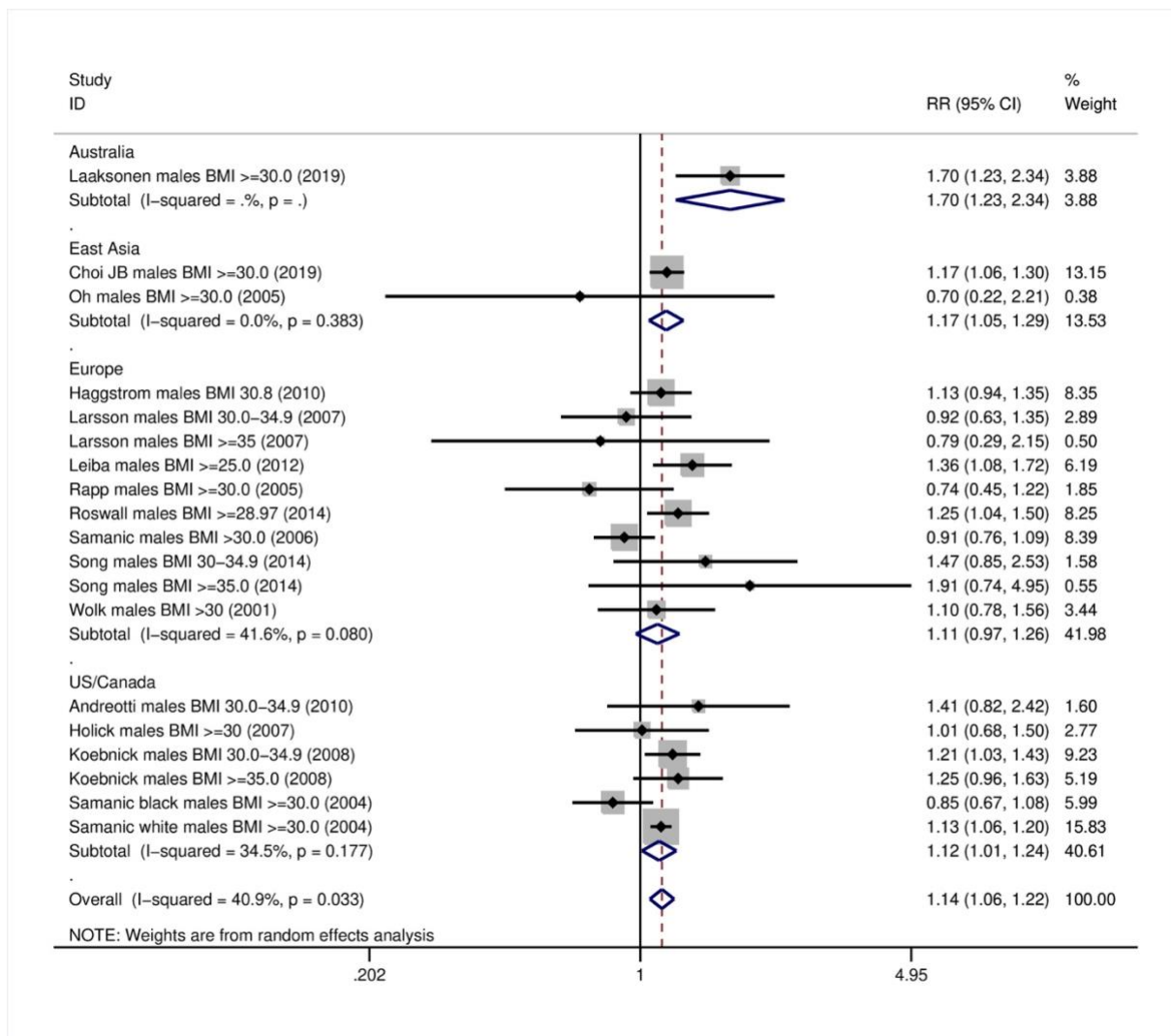
Το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης είναι η 9^η συχνότερη κακοήθεια όταν υπολογίζονται και τα δύο φύλα και η 7^η συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως όσον αφορά τους άνδρες, ενώ σχετίζεται με μεγάλο κόστος για τα συστήματα υγείας λόγω της ανάγκης για μακρόχρονη παρακολούθηση, των συχνών υποτροπών και του υψηλού κόστους θεραπείας της νόσου καθώς και των επιπλοκών αυτής (43). Η επιδημιολογία διαφέρει αναλόγως της χώρας και της ηπείρου λόγω διαφορών στον τρόπο ζωής, στις περιβαλλοντικές συνθήκες καθώς και στους διαγνωστικούς αλγορίθμους που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό της νόσου, με την ποσοστιαία επίπτωση στις Ευρωπαϊκές χώρες να είναι 4.6 για τις γυναίκες και 20 για τους άνδρες (43). Ένας από τους πιο αναγνωρίσιμους παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως είναι η χρήση καπνού, λόγω της υψηλής περιεκτικότητας σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες και αρωματικές αμίνες, ενώ περίπου 50% των περιστατικών θεωρείται πως οφείλεται στη χρήση αυτού (44). Η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και εμφάνισης της νόσου θεωρείται δόσο-εξαρτώμενη, ενώ ο κίνδυνος αυξάνεται 3-5 φορές (33). Οι εργάτες που απασχολούνται στη βιομηχανία χρωμάτων, επεξεργασίας μετάλλων, πετρελαίου και στην κατασκευή πλοίων επίσης εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο λόγω έκθεσης σε αρωματικές αμίνες και πολυκυκλικούς υδρογονάνθρακες, ενώ η επαγγελματική έκθεση είναι υπεύθυνη για περίπου 10% στο σύνολο των περιστατικών (6, 45). Μελέτες έχουν δείξει πως οι εργάτες των μεταλλείων, των βυρσοδεψείων και της βιομηχανίας πλαστικού, οι πυροσβέστες, οι οδηγοί λεωφορείων και οι κομμωτές επίσης εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο, ιδίως αν εργάζονται για περισσότερο από 10 έτη (28). Άλλοι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου είναι η αυξημένη συγκέντρωση αρσενικού στο πόσιμο νερό, η ακτινοβολία στην πύελο, η χρόνια φλεγμονή και ιδίως η λοίμωξη με *Schistosoma Haematobium* (6). Μελέτες επίσης υποδεικνύουν το σακχαρώδη διαβήτη ως αίτιο εμφάνισης της νόσου, ενώ συγκεκριμένη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων, οι γλιταζόνες, έχουν πιθανό παθογενετικό ρόλο (45). Η κυκλοφωσφαμίδη έχει επίσης αιτιολογική συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και για αυτό το λόγο στους ασθενείς χορηγείται προφυλακτικά η ουσία MESNA για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος (6).

Η παχυσαρκία θεωρείται η πανδημία του 20^{ου} αιώνα με επιπολασμό που κυμαίνεται μεταξύ 30-60%, ιδίως στις Δυτικές χώρες (46), ενώ πολλές μελέτες προτείνουν το αυξημένο BMI ως αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης νεοπλασιών σε διάφορα όργανα (47). Οι Kanabrocki et al ήταν οι πρώτοι που υποστήριξαν την θετική συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως και της παχυσαρκίας το 1965 (48), ενώ μετέπειτα μελέτες ασθενών-μαρτύρων και μελέτες κοόρτης προσπάθησαν να ποσοτικοποιήσουν αυτή τη σχέση, καταλήγοντας σε αντικρουόμενα συμπεράσματα (48). Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της βιβλιογραφίας όσον αφορά τις μελέτες κοόρτης σε περισσότερους από 50.000.000 συμμετέχοντες εκ των οποίων περίπου οι 90.000 εμφάνισαν καρκίνο ουροδόχου κύστεως, ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου σε υπέρβαρους άνδρες κατά 12% αλλά όχι σε υπέρβαρες γυναίκες, ενώ τόσο σε παχύσαρκους άνδρες όσο και σε παχύσαρκες γυναίκες ο κίνδυνος ήταν αυξημένος (48). Το ύψος δε φάνηκε να εμφανίζει σημαντική συσχέτιση με τη διάγνωση, ενώ τα δεδομένα για την περιφέρεια μέσης ήταν περιορισμένα και ανέδειξαν μία σημαντική συσχέτιση μόνο στους άνδρες με αύξηση του κινδύνου κατά 18% (48). Σύμφωνα με τους συγγραφείς και τις υπο-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν, ο κίνδυνος παρέμεινε αυξημένος σε ασθενείς από όλες τις ηπείρους εκτός από την Ευρώπη, θέτοντας το ερώτημα αν η Μεσογειακή διαίτα που συχνά ακολουθείται στις Ευρωπαϊκές

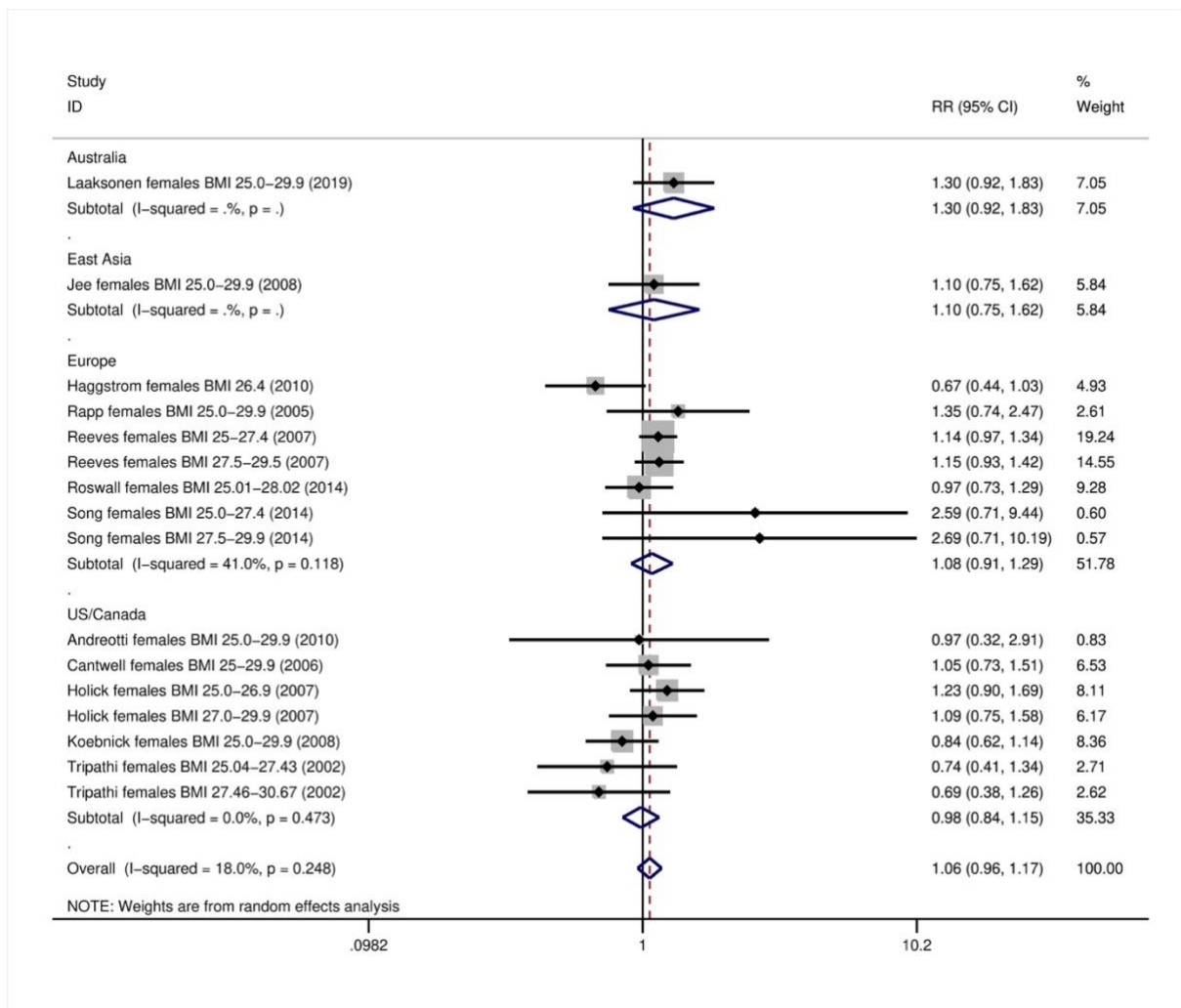
χώρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε αυτά τα ευρήματα (14). Τα ευρήματα αυτής της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν από την ερευνητική μας ομάδα και συνοψίζονται στις εικόνες 6-11.



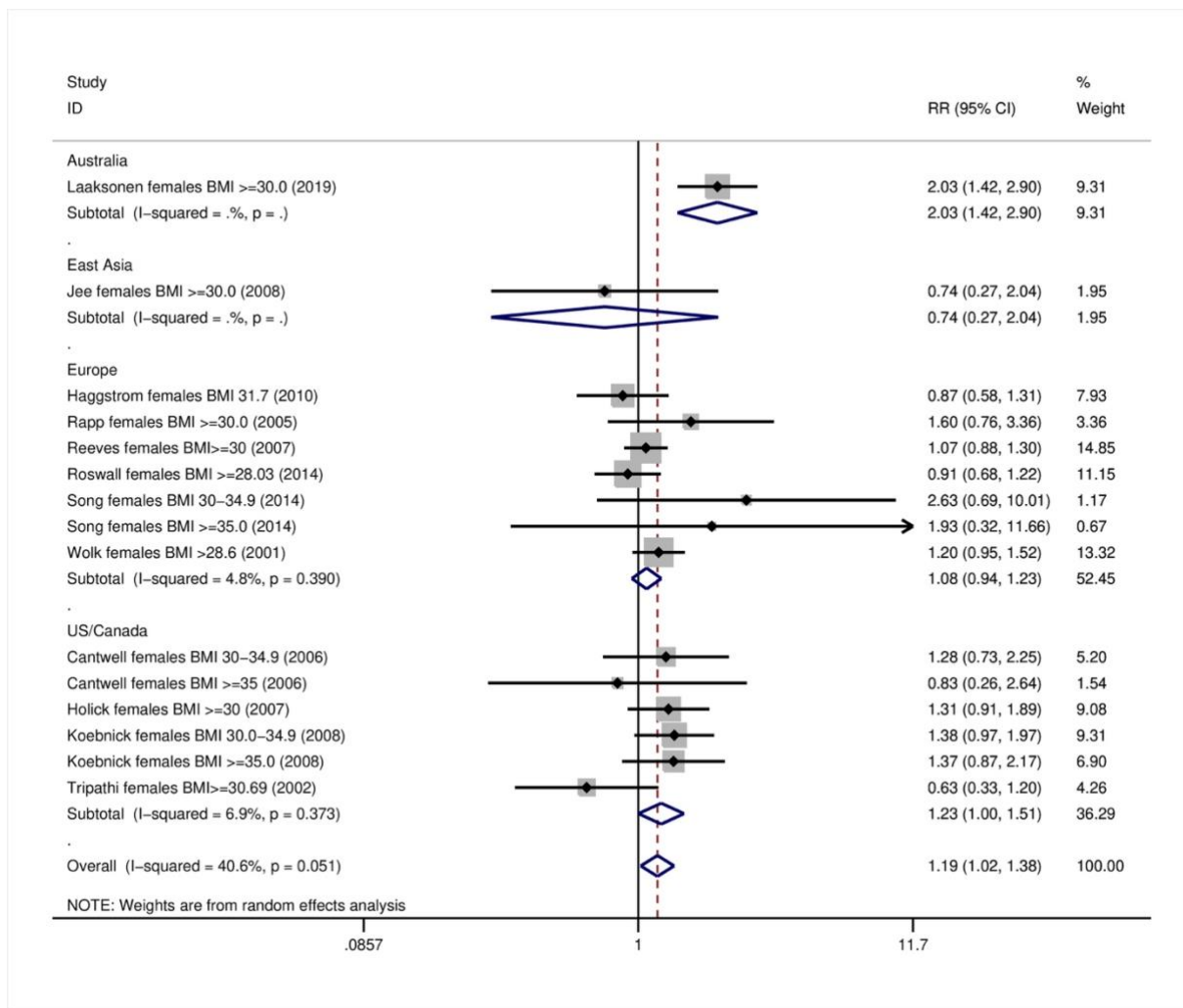
Εικόνα 6. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε υπέρβαρους άνδρες (BMI=25-30)



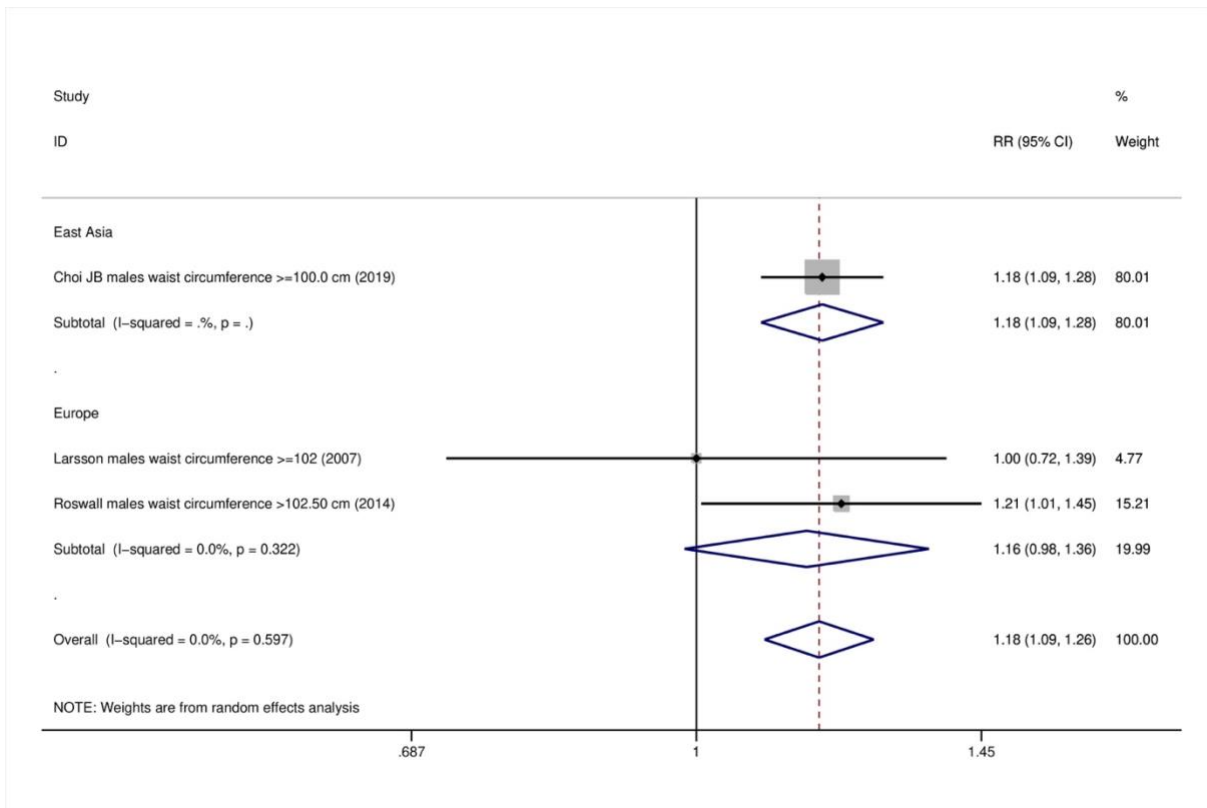
Εικόνα 7. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε παχύσαρκους άνδρες (BMI>30)



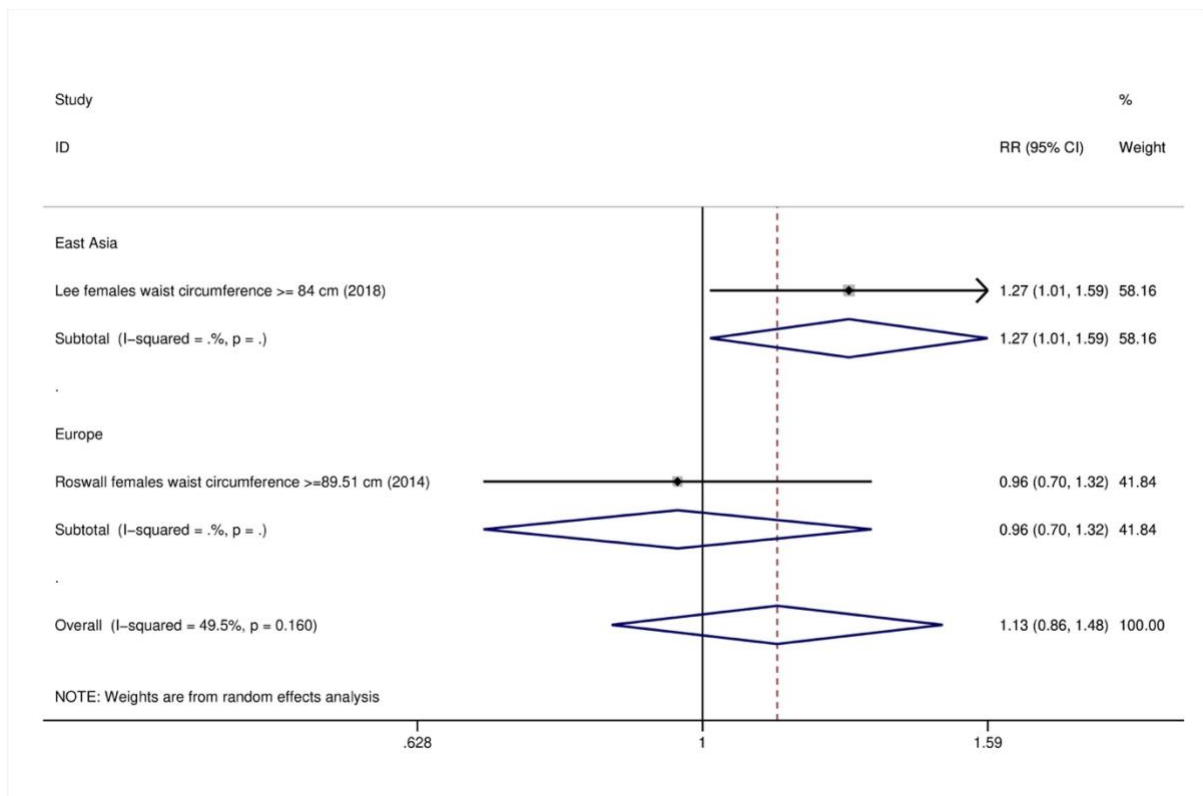
Εικόνα 8. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε υπέρβαρες γυναίκες (BMI=25-30)



Εικόνα 9. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε παχύσαρκες γυναίκες (BMI>30)



Εικόνα 10. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε άνδρες αναλόγως της περιφέρειας μέσης



Εικόνα 11. Forest plot για την εμφάνιση καρκίνου σε γυναίκες αναλόγως της περιφέρειας μέσης

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης ασθενών-μαρτύρων είναι να μελετηθεί η επίδραση του αυξημένου BMI και των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών όπως το βάρος, το ύψος, η περιφέρεια μέσης και ισχίου με τη διάγνωση καρκίνου της ουροδόχου σε δείγμα Ελλήνων ασθενών.

3. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Επιλογή ασθενών και μαρτύρων

Όλοι οι ασθενείς και οι μάρτυρες για αυτή τη μελέτη εισήχθησαν στη Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική του Σισμανογλείου Νοσοκομείου, που είναι ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Αττική, μεταξύ των ετών 2020-2022. Ως περιστατικά ορίζονταν ασθενείς > 18 ετών, άνδρες ή γυναίκες που διαγιγνώσκονταν με καρκίνωμα εκ μεταβατικού επιθηλίου στην ουροδόχο κύστη που δε διηθούσε το μυϊκό χιτώνα (μη-μυοδιηθητικό) και η διάγνωση τους έγινε εντός των 2 τελευταίων ετών από την συμμετοχή τους στη μελέτη, ενώ η εισαγωγή τους στο νοσοκομείο πραγματοποιήθηκε για αντιμετώπιση της νόσου ή επιπλοκής αυτής. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν ηλικία < 18 ετών, άρνηση συμμετοχής στη μελέτη, μεγάλη μεταβολή του σωματικού βάρους (>15 κιλά) την τελευταία 5ετία, ιστολογικός τύπος

διαφορετικός του αμιγούς ουροθηλιακού καρκινώματος, νόσος T2 ή μεγαλύτερη, ιστορικό ακτινοθεραπείας, γνωστή λοίμωξη από *Schistosoma Haematobium* ή ιστορικό άλλης νεοπλασίας στο παρελθόν. Οι μάρτυρες ήταν διαδοχικοί ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Β' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική του Σισμανόγλειου νοσοκομείου μεταξύ 2020-2022 και δεν είχαν ιστορικό νεοπλασίας της ουροδόχου κύστης, ή οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια και που νοσηλεύτηκαν για την αντιμετώπιση πάθησης που δε σχετίζεται με το κάπνισμα ή άλλους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως (κάπνισμα, έκθεση σε χημικές ουσίες όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, ακτινοβολία, χρόνιες λοιμώξεις της ουροδόχου κύστεως). Τέτοιες παθήσεις ήταν η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, οξείες λοιμώξεις του ουροποιητικού, υδροκλήλη και κίρσοκλήλη. Όλοι οι συμμετέχοντες, τόσο οι ασθενείς όσο και οι μάρτυρες, ενημερώθηκαν για τη συμμετοχή στη μελέτη και συμπεριελήφθησαν μόνο εφόσον συμφώνησαν και υπέγραψαν έντυπη συγκατάθεση. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή και την Επιτροπή Έρευνας και Δεοντολογίας του Σισμανόγλειου νοσοκομείου, ενώ όλοι οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν βάσει των κανονισμών και των αρχών που ορίζει η τελευταία ανανέωση της συνθήκης του Helsinki για τα δικαιώματα των ασθενών (49).

Συλλογή δεδομένων

Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο όλοι οι ασθενείς ερωτήθηκαν για το ατομικό τους ιστορικό, τα βασικά τους χαρακτηριστικά και το ιστορικό σχετικά με την νόσο τους χρησιμοποιώντας προκαθορισμένη φόρμα. Η ηλικία, οι συννοσηρότητες (σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση, ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια), το ιστορικό χρήσης καπνού, το επάγγελμα καθώς και πληροφορίες για τον καρκίνο της κύστεως (στάδιο TNM, προηγούμενες θεραπείες) κατεγράφησαν. Η χρήση καπνού διαχωρίστηκε αναλόγως της ποσότητας ως εξής: μη χρήση, πρώην χρήση, καπνιστές <20 τσιγάρα ημερησίως ή καπνιστές ≥20 τσιγάρα ημερησίως. Το επάγγελμα επίσης διαχωρίστηκε ως σχετικό με τον καρκίνο της κύστεως (πυροσβέστες, κομμωτές, εργάτες με έκθεση σε χημικά που σχετίζονται με τον καρκίνο της κύστεως όπως στη βιομηχανία πλαστικού, χρωμάτων, κατασκευής πλοίων, καπνού, πετρελαίου) ή μη σχετικό.

Η μέτρηση του σωματικού βάρους και ύψους έγινε την ημέρα της εισαγωγής στο νοσοκομείο από προσωπικό του νοσοκομείου που δεν ήταν ενήμεροι για τη διάγνωση εισαγωγής, ενώ το BMI υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τον τύπο του Quetelet (βάρος διά του ύψους εις το τετράγωνο-kg/m²). Η περιφέρεια της μέσης μετρήθηκε στο σημείο που αντιστοιχούσε στο μέσο της απόστασης μεταξύ της λαγόνιας ακρολοφίας και της κατώτερης πλευράς, ενώ η περιφέρεια του ισχίου μετρήθηκε πάνω από τους γλουτούς. Όλες οι μετρήσεις των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών πραγματοποιήθηκαν με τους ασθενείς να είναι ντυμένοι με ελαφρύ ρουχισμό.

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος μελέτης

Για τον υπολογισμό του δείγματος της μελέτης λήφθηκε υπόψιν η επίπτωση του αυξημένου BMI στον Ελληνικό πληθυσμό (30%) και υπολογίστηκε το μέγεθος δείγματος σε 500 ασθενείς, ώστε να ελεγχθεί διαφορά BMI 10% μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων (αυτή η διαφορά αναφέρεται στη βιβλιογραφία). Η στατιστική ισχύς τέθηκε στο 80% και η αναλογία ασθενών-μαρτύρων ήταν 1:1.

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή \pm εύρος τιμών, αναλόγως αν ακολουθείται η κανονική κατανομή ή όχι, αντιστοίχως. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως αριθμοί και ποσοστά. Το two-sample t-test ή το Wilcoxon rank sum test with continuity correction χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση συνεχών μεταβλητών αναλόγως αν ακολουθούνταν η κανονική κατανομή ή όχι, αντιστοίχως. Για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Chi-square και Fisher's. Η μονοπαραγοντική, διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για να αποφασιστούν οι ανεξάρτητες μεταβλητές που επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνιση του καρκίνου της ουροδόχου κύστεως, ενώ μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που ήταν σημαντικές για να διαπιστωθεί το μέγεθος που επηρεάζουν την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως. Οι λόγοι απόδοσης (odds ratios-OR) μαζί με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Interval-CI) υπολογίστηκαν από τα μοντέλα μονοπαραγοντικής και πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε για $p < 0.05$. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε η στατιστική γλώσσα προγραμματισμού R (Vienna, Austria).

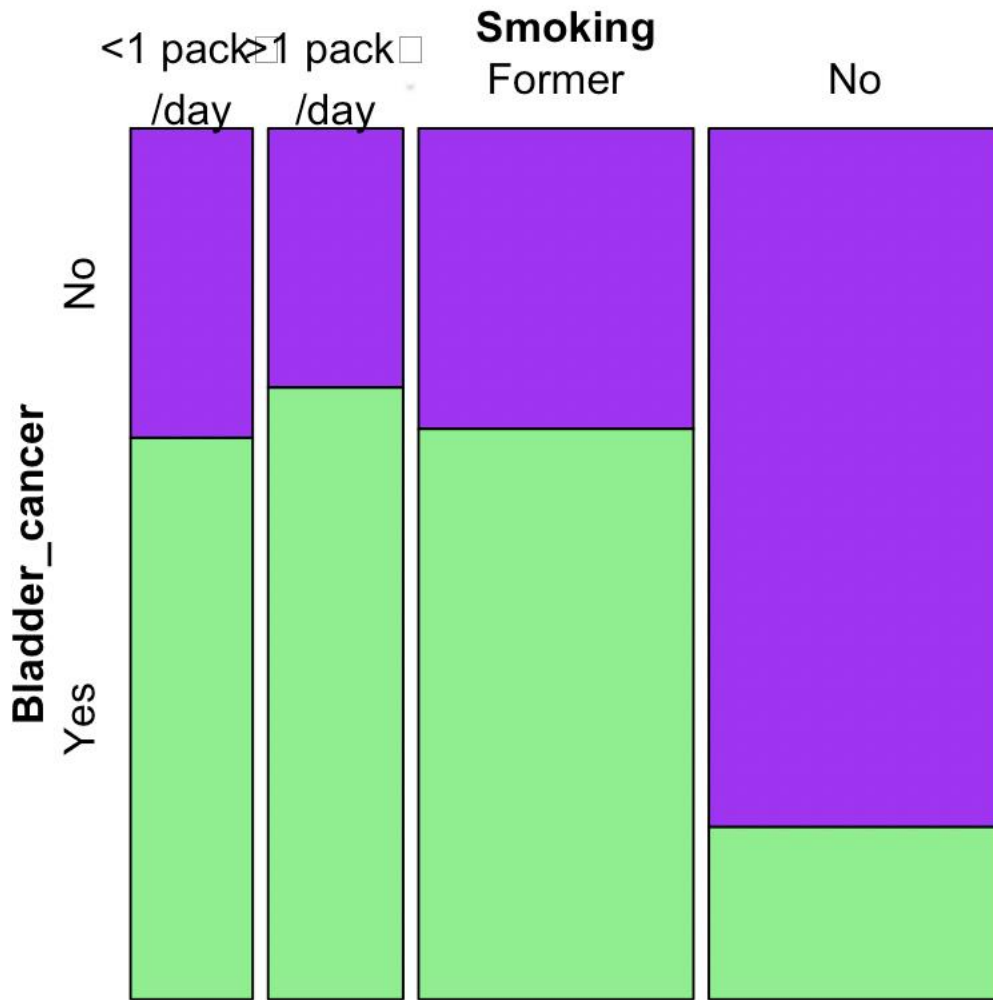
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά 513 συμμετέχοντες συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, εκ των οποίων οι 256 ήταν ασθενείς και οι 257 μάρτυρες. Η πλειοψηφία των ασθενών (85%) και των μαρτύρων (87%) ήταν άνδρες, ενώ η σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων ανέδειξε πως η παρουσία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, ισχαιμικής νόσου του μυοκαρδίου, η ηλικία, το ύψος και η περιφέρεια ισχίου δε διέφεραν σημαντικά. Οι μάρτυρες ανέφεραν στατιστικά σημαντική συχνότερη μη χρήση καπνού συγκριτικά με τους ασθενείς (57% vs 14%, $p < 0.001$). Στατιστική σημαντικότητα ανευρέθηκε επίσης και όσον αφορά τον τόπο κατοικίας με λιγότερους ασθενείς να αναφέρουν ως τόπο μόνιμης κατοικίας την ύπαιθρο (70% vs 85%, $p < 0.001$), ενώ επίσης σημαντικά περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν πως ασκούν επάγγελμα που σχετίζεται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως συγκριτικά με τους μάρτυρες (10% vs 2%, $p < 0.001$). Τόσο η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη (42% vs 24%, $p < 0.001$) όσο και αρτηριακής υπέρτασης (78% vs 60%, $p < 0.001$) ήταν πιο συχνές στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Το μέσο σωματικό βάρος (87.8 vs 83, $p < 0.001$) και το BMI (29.8 vs 27.9, $p < 0.001$) ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ το ίδιο διαπιστώθηκε και για την περιφέρεια μέσης, με οριακή σημαντική διαφορά (105.6 vs 103.6, $p = 0.046$). Η αναλογία μέσης-ισχίου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες (1.02 vs 1, $p = 0.024$). Όλα τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι εικόνες 12 και 13 αφορούν mosaic plots που απεικονίζουν την ποσοτική συσχέτιση μεταξύ της επίπτωσης του καπνίσματος και του επαγγέλματος/τόπου κατοικίας με την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως αντίστοιχα.

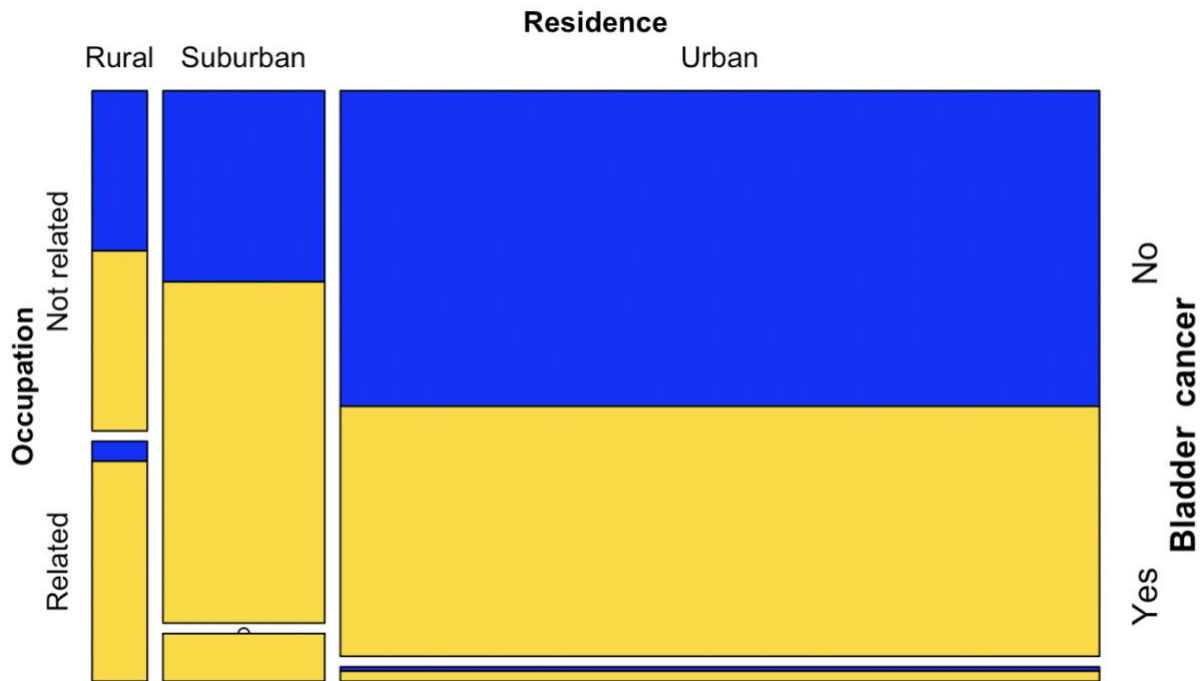
Μεταβλητή	Τιμές μεταβλητής	Ασθενείς	Μάρτυρες	p-value
Φύλο	Άνδρες	218 (85%)	224 (87%)	
	Γυναίκες	38 (15%)	33 (13%)	
Χρήση καπνού	Μη χρήση	36 (14%)	146 (57%)	<0.001
	Πρώην	112 (44%)	59 (23%)	
	<20 τσιγάρα/ημέρα	49 (19%)	28 (11%)	
	≥20 τσιγάρα/ημέρα	59 (23%)	24 (9%)	
Τόπος κατοικίας	Ύπαιθρος	20 (8%)	9 (4%)	<0.001
	Κωμόπολη-Μικρή πόλη	57 (22%)	28 (11%)	
	Αστική περιοχή	179 (70%)	220 (85%)	
Επάγγελμα	Μη σχετιζόμενο με καρκίνο κύστεως	231 (90%)	253 (98%)	<0.001
	Σχετιζόμενο με καρκίνο κύστεως	25 (10%)	4 (2%)	
Σακχαρώδης διαβήτης	Ναι	107 (42%)	62 (24%)	<0.001
	Όχι	149 (58%)	195 (76%)	
Αρτηριακή υπέρταση	Ναι	199 (78%)	156 (60%)	<0.001
	Όχι	57 (22%)	101 (40%)	
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	Ναι	24 (9%)	28 (11%)	0.672
	Όχι	232 (91%)	229 (89%)	
Ισχαμική νόσος του μυοκαρδίου	Ναι	44 (17%)	40 (16%)	0.706
	Όχι	212 (83%)	217 (84%)	
Ηλικία (έτη)		70.1 (10.1)	70 (9.8)	0.887
Σωματικό βάρος (χιλιογραμ)		87.8 (15.5)	83 (15)	<0.001
Ύψος (εκ)		171.6 (7.5)	172.5 (8.4)	0.174
BMI (kg/m ²)		29.8 (5)	27.9 (4.7)	<0.001
Περιφέρεια μέσης (εκ)		105.6 (11.5)	103.6 (10.2)	0.046
Περιφέρεια ισχίου (εκ)		103.4 (5.4)	103 (4.5)	0.451
Αναλογία περιφέρειας μέσης-ισχίου		1.02 (0.08)	1 (0.07)	0.024

§ Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως αριθμός (%) και οι συνεχείς ως μέση τιμή (±τυπική απόκλιση)

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων στο συνολικό δείγμα της μελέτης



Εικόνα 12. Mosaic plot που απεικονίζει τη σχέση μεταξύ χρήσης καπνού και εμφάνισης καρκίνου κύστεως



Εικόνα 13. Mosaic plot που απεικονίζει τη σχέση μεταξύ τόπου κατοικίας και επαγγέλματος με την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως

Στην υπο-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε με βάση το φύλο των ασθενών, στις γυναίκες το ύψος, η περιφέρεια μέσης και ισχίου καθώς και η αναλογία περιφέρειας μέσης-ισχίου δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, ενώ το σωματικό βάρος (74.5 vs 67, $p < 0.001$) και το BMI (29.1 vs 27, $p = 0.014$) ήταν μεγαλύτερα στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Το σωματικό βάρος (89.4 vs 85, $p < 0.001$), το BMI (29.8 vs 28, $p < 0.001$), η περιφέρεια μέσης (106.4 vs 104.1, $p = 0.02$) και η περιφέρεια ισχίου (1.03 vs 10.1, $p = 0.005$) ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς συγκριτικά με τους μάρτυρες. Όλα τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των μαρτύρων βάσει της ανάλυσης ανά φύλο απεικονίζονται στον Πίνακα 2.

Μεταβλητή	Καρκίνος κύστεως	Γυναίκες	p-value	Άνδρες	p-value
Σωματικό βάρος (χιλιογραμ)	Ναι	74.5 (68-83)	<0.001	89.4 (14.8)	<0.001
	Όχι	67 (65-71)		85 (14.6)	
Ύψος (εκ)	Ναι	160 (157-164)	0.922	173.4 (6.1)	0.194
	Όχι	160 (156-163)		174.2 (7.3)	
BMI (kg/m ²)	Ναι	29.1 (26.3-33.5)	0.014	29.8 (4.9)	<0.001
	Όχι	27 (24.7-27.9)		28 (4.8)	
Περιφέρεια μέσης (εκ)	Ναι	97 (88-113)	0.944	106.4 (10.7)	0.02
	Όχι	105 (88-108)		104.1 (9.7)	
Περιφέρεια ισχίου (εκ)	Ναι	105 (97-111)	0.835	103.1 (4.8)	0.392
	Όχι	104 (103-106)		102.7 (4.1)	
Αναλογία περιφέρειας μέσης ισχίου	Ναι	0.95 (0.85-1.02)	0.977	1.03 (0.07)	0.005
	Όχι	0.99 (0.85-1.05)		1.01 (0.07)	

Το Wilcoxon rank sum test with continuity correction χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών στις γυναίκες, ενώ το Welch two sample t-test για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών στους άνδρες

§ Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^η-75^η εκατοστιαία μονάδα) για τις γυναίκες και ως μέση τιμή (±τυπική απόκλιση) για τους άνδρες

Πίνακας 2. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά ασθενών και μαρτύρων σε άνδρες και γυναίκες

Το μοντέλο μονοπαραγοντικής, διωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης με το οποίο αξιολογήθηκαν όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές σχετικά με την επίδραση τους στην εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως (ηλικία, BMI, σωματικό βάρος, ύψος, περιφέρεια μέσης, περιφέρεια ισχίου, αναλογία περιφέρειας μέσης-ισχίου, χρήση καπνού, τόπος κατοικίας, επάγγελμα) ανέδειξαν σημαντική επίδραση της ηλικίας (OR 1.04, 95% CI: 1.01-1.06, p=0.002), της μη χρήσης καπνού (OR 0.13, 95% CI: 0.07-0.24, p<0.001) και της άσκησης επαγγέλματος που σχετίζεται με τον καρκίνο της κύστεως (OR 8.05, 95% CI: 2.49-33.45, P<0.001). Παρομοίως, το μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε πως η ηλικία (OR 1.03, 95% CI: 1-1.05, p=0.02), η μη χρήση καπνού (OR 0.12, 95% CI 0.07-0.23, p<0.001), καθώς και η άσκηση επαγγέλματος που σχετίζεται με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (OR 7.45, 95% CI: 2.53-27.93, p<0.001) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Όλα τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης απεικονίζονται στον Πίνακα 3.

Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές				Μόνο οι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες			
Μεταβλητή	OR	95% CI	p-value	Μεταβλητή	OR	95% CI	p-value
Ηλικία	1.04	1.01-1.06	0.002	Ηλικία	1.03	1.00-1.05	0.02
BMI	1.14	0.07-1.88	0.6				
Σωματικό βάρος	1.01	0.86-1.19	0.87				
Ύψος	1.00	0.86-1.18	0.97				
Περιφέρεια μέσης	1.07	0.59-1.96	0.84				
Περιφέρεια ισχίου	0.85	0.46-1.54	0.60				
Αναλογία περιφέρειας μέσης-ισχίου	0.84	0.35-1.35	0.79				
Χρήση ≥ 20 τσιγάρων/ημέρα	1.24	0.61-2.53	0.55				
Πρώην καπνιστής	0.9	0.49-1.65	0.74				
Μη χρήση καπνού	0.13	0.07-0.24	<0.001	Μη χρήση καπνού	0.12	0.07-0.23	<0.001
Κωμόπολη-μικρή πόλη	1.49	0.49-4.42	0.48				
Αστική περιοχή	0.79	0.28-2.11	0.64				
Επάγγελμα σχετιζόμενο με καρκίνο κύστεως	8.05	2.49-33.45	0.001	Επάγγελμα σχετιζόμενο με καρκίνο κύστεως	7.45	2.53-27.93	<0.001

Πίνακας 3. Αποτελέσματα της διωνυμικής λογιστικής παλινδρόμησης για την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το αυξημένο σωματικό βάρος έχει συσχετισθεί με διάφορους τύπους κακοήθειας. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στη βιβλιογραφία δείχνοντας μία πιθανή συσχέτιση. Οι Qin et al στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 11 μελετών κοόρτης που πραγματοποίησαν, έδειξαν αύξηση του κινδύνου κατά 10% στους παχύσαρκους ανθρώπους (50), ενώ σε πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση η ερευνητική μας ομάδα αναφέρει ισχυρή συσχέτιση στους άνδρες (12-14% αναλόγως της κατηγορίας BMI) και σε όλες τις ηπείρους εκτός όμως της Ευρώπης (48). Το αυξημένο ύψος έχει επίσης συσχετισθεί με αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεσης, με την εξέχουσα θεωρία να υποστηρίζει πως αυξημένος αριθμός κυττάρων οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα καρκινογένεσης λόγω μεγαλύτερου αριθμού κυτταρικών διαιρέσεων. Ωστόσο, διάφορες μελέτες δεν ανέδειξαν σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως (48). Η περιφέρεια της μέσης θεωρείται δείκτης κεντρικού τύπου παχυσαρκίας και δεν είναι καλά μελετημένο αν συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως (48). Η παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων είναι η πρώτη που πραγματοποιείται σε Ελληνικό πληθυσμό αναφορικά με την επίδραση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών στην εμφάνιση καρκίνου κύστεως και ανέδειξε πως υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ αυξημένου

σωματικού βάρους/BMI, αυξημένης περιφέρειας μέσης, χρήσης καπνού, άσκησης επαγγέλματος σχετικού με τον καρκίνο της κύστεως, αρτηριακής υπέρτασης και σακχαρώδους διαβήτη με την επίπτωση της νόσου, ενώ το μοντέλο πολυπαραγοντικής λογιστικής παλινδρόμησης έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης της νόσου και της ηλικίας, της χρήσης καπνού και της άσκησης επαγγέλματος που σχετίζεται με καρκίνο κύστεως.

Διάφοροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να συνδέσουν την παχυσαρκία με την εμφάνιση καρκίνου της κύστεως. Μία από τις πιο ευρέως αποδεκτές θεωρίες είναι η συνύπαρξη παχυσαρκίας με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, που οδηγεί σε υπερπαραγωγή ινσουλίνης και ακολούθως αυξημένης μιτωτικής δραστηριότητας, καθώς η ινσουλίνη δρα ως αναβολικός παράγοντας μέσω της επαγωγής της έκφρασης του γονιδίου του insulin-like growth factor 1 (IGF-1) (51). Ο IGF-1 ενεργοποιεί μοριακά μονοπάτια που επάγουν την μιτωτική δραστηριότητα και επιβραδύνουν το φυσιολογικό μηχανισμό κυτταρικής απόπτωσης, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη πιθανότητα καρκινογένεσης (51). Σύνδεση υπάρχει επίσης και μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη και εμφάνισης της νόσου, που μπορεί να εξηγηθεί με την παραπάνω θεωρία. Μία άλλη θεωρία υποστηρίζει πως στο λιπώδη ιστό υπάρχει περίσσια χοληστερόλης, που αποτελεί πρόδρομο μόριο της τεστοστερόνης, η οποία ενεργοποιεί τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων (52). Η έκκριση λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό επίσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κύστεως, καθώς η λεπτίνη επάγει την νέο-αγγειογένεση και μπορεί να δράσει υποστηρικτικά για τον νεοπλασματικό ιστό (53). Επίσης ο λιπώδης ιστός μπορεί να παρεμποδίσει τη φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων, τα οποία είναι υπεύθυνα για την απενεργοποίηση και απομάκρυνση των ελεύθερων κυτταρικών ριζών, οδηγώντας έτσι στη συσσώρευση αυτών και σε κυτταρικό οξειδωτικό στρες που ευνοεί την καρκινογένεση (54).

Τόσο στην υπάρχουσα βιβλιογραφία όσο και στην παρούσα μελέτη παρατηρούνται διαφορές στη συσχέτιση της εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστεως-ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών μεταξύ των δύο φύλων. Ο προστατευτικός ρόλος των οιστρογόνων μπορεί να εξηγήσει μερικώς αυτές τις διαφορές (55-56). Οι διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των ηπείρων μπορούν να εξηγηθούν τόσο από τις διαφορές στο γονιδίωμα των φυλών, αλλά και από τις διαφορετικές διατροφικές συνήθειες που είναι γνωστό πως διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Στην Ευρώπη οι σχέσεις μεταξύ αυξημένου BMI και καρκίνου κύστεως δεν ήταν σημαντικές όπως φάνηκε στη μετα-ανάλυση στην οποία συμπεριελήφθησαν περισσότεροι από 50 εκατομμύρια συμμετέχοντες, εκ των οποίων περίπου 90.000 ήταν ασθενείς με καρκίνο κύστεως (48). Σε μία επικαιροποιημένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση, η ερευνητική μας ομάδα εξέτασε τη συσχέτιση κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τον καρκίνο της κύστεως (57). Τα αποτελέσματα φανέρωσαν πως η κατανάλωση εσπεριδοειδών μπορεί να έχει προφυλακτικό ρόλο, αν και δεν επιτεύχθηκε στατιστική σημαντικότητα (57). Όλες οι αναλύσεις όσον αφορά την κατανάλωση φυλλωδών ή πράσινων λαχανικών, μούρων αλλά και η συνολική συνδυαστική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δε φαίνεται να παίζει ιδιαίτερο προστατευτικό ρόλο (57). Στην παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε δείγμα Ελλήνων ασθενών με καρκίνο κύστεως, διαπιστώσαμε μία συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους/BMI και περιφέρειας μέσης με τον καρκίνο της κύστεως, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε στο μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης σταθμίζοντας όλες τις ανεξάρτητες

μεταβλητές, το οποίο επιβεβαίωσε τη συσχέτιση με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, κάπνισμα, επάγγελμα). Το ύψος και η περιφέρεια ισχίου δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων.

Αυτή η μελέτη ασθενών-μαρτύρων παρουσιάζει συγκεκριμένα μειονεκτήματα όπως το σχετικά μικρό δείγμα και τη μη εκτίμηση των διατροφικών συνηθειών των συμμετεχόντων. Παρόλα αυτά είναι η πρώτη που εκτιμά τη συσχέτιση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως σε Έλληνες ασθενείς και μπορεί να αποτελέσει τη βάση για μελλοντικές μεγαλύτερες πολυκεντρικές μελέτες.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως συνδέεται ισχυρά με συγκεκριμένους αιτιολογικούς παράγοντες όπως η χρήση καπνού, η επαγγελματική έκθεση σε χημικά, η αυξανόμενη ηλικία, η ακτινοβολία και οι χρόνιες λοιμώξεις. Διάφορες μελέτες ανέδειξαν μία ασθενή συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και της νόσου, η οποία όμως δεν ήταν σημαντική σε Ευρωπαϊκές χώρες. Παρομοίως, στην παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε Ελληνικό πληθυσμό, βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους/BMI, αυξημένης περιφέρειας μέση με την νόσο, αλλά χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση αυτές οι συσχετίσεις εξαφανίστηκαν και επιβεβαιώθηκαν μόνο οι γνωστοί επιβαρυντικοί παράγοντες (ηλικία, κάπνισμα, επάγγελμα σχετικό με την νόσο).

7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, η ακτινοβολία, οι χρόνιες λοιμώξεις και η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνες χημικές ουσίες έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως. Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους και του καρκίνου κύστεως είναι αμφισβητήσιμη. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ασθενών-μαρτύρων είναι να αξιολογηθεί η σχέση των ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών με τον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως σε δείγμα Ελλήνων συμμετεχόντων.

Μέθοδοι: Αυτή η μελέτη ασθενών-μαρτύρων πραγματοποιήθηκε σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Ελλάδα, με τους ασθενείς να αφορούν ασθενείς με διάγνωση μη-μυοδιηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως εντός της τελευταίας διατίας και τους μάρτυρες ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο ίδιο νοσοκομείο για λόγο άλλο εκτός από κακοήθεια και όχι νόσο σχετιζόμενη με τους γνωστούς αιτιολογικούς παράγοντες του καρκίνου κύστεως. Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που μετρήθηκαν στους συμμετέχοντες ήταν το σωματικό βάρος, το ύψος, ο δείκτης μάζας σώματος, η περιφέρεια μέσης και ισχίου. Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη στατιστική γλώσσα R (Vienna, Austria).

Αποτελέσματα: Η σύγκριση των δύο ομάδων ανέδειξε ότι οι ασθενείς με καρκίνο κύστεως έχουν μεγαλύτερο σωματικό βάρος, δείκτη μάζας σώματος και περιφέρεια μέσης συγκριτικά με τους μάρτυρες. Ωστόσο, η πολυπαραγοντική, διωνυμική λογιστική παλινδρόμηση επιβεβαίωσε μόνο την ηλικία (OR 1.03, 95% CI: 1-1.05, $p=0.02$), τη μη χρήση καπνού (OR 0.12,

95% CI: 0.07-0.23, $p < 0.0010$ και την άσκηση επαγγέλματος συσχετιζόμενου με καρκίνο κύστεως (OR 7.45, 95% CI: 2.53-27.93, $p < 0.001$) ως σημαντικούς παράγοντες πρόγνωσης.

Συμπεράσματα: Η εμφάνιση καρκίνου της ουροδόχου κύστεως συνδέεται ισχυρά με συγκεκριμένους αιτιολογικούς παράγοντες όπως η χρήση καπνού, η επαγγελματική έκθεση σε χημικά, η αυξανόμενη ηλικία, η ακτινοβολία και οι χρόνιες λοιμώξεις. Διάφορες μελέτες ανέδειξαν μία ασθενή συσχέτιση μεταξύ των διαφόρων ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και της νόσου, η οποία όμως δεν ήταν σημαντική σε Ευρωπαϊκές χώρες. Παρομοίως, στην παρούσα μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε Ελληνικό πληθυσμό, βρήκαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένου σωματικού βάρους/BMI, αυξημένης περιφέρειας μέση με την νόσο, αλλά χρησιμοποιώντας πολυπαραγοντική ανάλυση αυτές οι συσχετίσεις εξαφανίστηκαν και επιβεβαιώθηκαν μόνο οι γνωστοί επιβαρυντικοί παράγοντες (ηλικία, κάπνισμα, επάγγελμα σχετικό με την νόσο).

8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ ΓΛΩΣΣΑ

Background: Risk factors like smoking, radiation, chronic infections and exposure to occupational chemicals are strongly associated with occurrence of bladder cancer. Association between increased body weight and bladder cancer has been controversial. The aim of this case-control study is to evaluate association of anthropometric characteristics on bladder cancer incidence in Greek population.

Methods: This case-control study was conducted at a tertiary hospital in Greece with cases being patients with bladder cancer diagnosed within the last 2 years and controls patients admitted to hospital for reason other than cancer and not related to common risk factors related to bladder cancer. Anthropometric characteristics like weight, height, body mass index, waist and hip circumference were measured. Analyses was done with R (Vienna, Austria).

Results: Comparison between groups showed that patients with bladder cancer had higher weight, BMI and waist circumference compared to controls. However, multivariate, binomial logistic regression showed that only age (OR 1.03, 95% CI: 1-1.05, $p = 0.02$), no use of smoke (OR 0.12, 95% CI: 0.07-0.23, $p < 0.001$) and occupation related to bladder cancer (OR 7.45, 95% CI: 2.53-27.93, $p < 0.001$) significantly predicted the incidence of bladder cancer.

Conclusions: Bladder cancer incidence is strongly linked with specific risk factors such as smoking, occupation with exposure to chemicals and smoke, increasing age, radiation and chronic infections. Several studies have shown a weak association between anthropometric characteristics and bladder cancer, although most studies in European populations did not confirm these findings. Similarly in our case-control study in a Greek population, we found potential relationship between increased weight/BMI and waist circumference with bladder cancer, but the association disappeared in multivariate analysis.

Anthropometric characteristics and relationship with non-muscle invasive bladder cancer in Greece: A case-control study

Lazaros Tzelves^{1,2}, Stamatis Katsimperis², Themistoklis Bellos², Marinus Berdempes², Iraklis Mitsogiannis², Athanasios Papatsoris², Charalampos Deliveliotis², Ioannis Varkarakis², Andreas Skolarikos²

¹ Department of Urology/Uro-Oncology, University College of London Hospitals (UCLH), London, United Kingdom;

² 2nd Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Sismanogliou 37 Athens, Greece.

Summary Background: Risk factors like smoking, radiation, chronic infections and exposure to occupational chemicals are strongly associated with occurrence of bladder cancer. Association between increased body weight and bladder cancer has been controversial. The aim of this case-control study is to evaluate association of anthropometric characteristics on bladder cancer incidence in Greek population.

Methods: This case-control study was conducted at a tertiary hospital in Greece with cases being patients with bladder cancer diagnosed within the last 2 years and controls patients admitted to hospital for reason other than cancer and not related to common risk factors related to bladder cancer. Anthropometric characteristics like weight, height, body mass index, waist and hip circumference were measured. Analyses was done with R (Vienna, Austria).

Results: Comparison between groups showed that patients with bladder cancer had higher weight, BMI and waist circumference compared to controls. However, multivariate, binomial logistic regression showed that only age (OR 1.03, 95% CI: 1-1.05, $p = 0.02$), no use of smoke (OR 0.12, 95% CI: 0.07-0.23, $p < 0.001$) and occupation related to bladder cancer (OR 7.45, 95% CI: 2.53-27.93, $p < 0.001$) significantly predicted the incidence of bladder cancer.

Conclusions: Bladder cancer incidence is strongly linked with specific risk factors such as smoking, occupation with exposure to chemicals and smoke, increasing age, radiation and chronic infections. Several studies have shown a weak association between anthropometric characteristics and bladder cancer, although most studies in European populations did not confirm these findings. Similarly in our case-control study in a Greek population, we found potential relationship between increased weight/BMI and waist circumference with bladder cancer, but the association disappeared in multivariate analysis.

KEY WORDS: Bladder cancer; BMI; Anthropometric characteristics; Epidemiology; Weight; Height; Waist circumference; Hip circumference.

Submitted 19 February 2023; Accepted 6 March 2023

INTRODUCTION

Carcinoma of urinary bladder represents the tenth most common malignancy worldwide when both genders are considered, but the seventh for men and represents a

major financial healthcare burden, with most recourses directed towards long-term follow-up and treatment of complications (1). Epidemiology differs among countries due to differences in lifestyle habits, environmental conditions, and diagnostic patterns (2), with reported incidence ratio in European countries ranging between 4.6 for women and 20 for men (1). One of the most identifiable causes of bladder cancer is use of tobacco, either directly or even through environmental exposure, due to contained polycyclic aromatic hydrocarbons and aromatic amines (3), with nearly one out of two cases being attributed to it (4). The relationship between tobacco use and disease incidence is considered dose-related and increases the risk by three-fivefold (5). Workers occupied in industry of painting/dye, metal, petroleum and ship construction are also at increased risk due to occupational exposure to aromatic amines/polycyclic hydrocarbons and chlorinated hydrocarbons, accounting for nearly 10% of diagnoses (2, 3, 6, 7). Studies have shown that miners, workers in leather and rubber industry, vehicle drivers, firefighters and hairdressers are more frequently diagnosed when working more than 10 years (8, 9). Quantity or arsenic and trihalomethanes in drinking water are potentially implicated according to some reports in bladder cancer pathogenesis as well (2, 7, 10). Exposure of pelvis to ionizing radiation and administration of pioglitazone or cyclophosphamide have also revealed a positive correlation with bladder cancer, while chronic mucosal lining irritation either from foreign bodies (long-term indwelling catheter) or infections (*Schistosoma haematobium*) are also considered risk factors (2, 7, 11).

Obesity is considered a pandemic with reported prevalence ranging between 30-60% across countries (12), while numerous studies have indicated increased body mass index (BMI) as an etiological factor for neoplastic disease (13). Kanabrocki *et al.* were the first who mentioned a positive correlation between bladder cancer and obesity back in 1965 (14), with subsequent cohort studies trying to quantify this risk showing conflicting results. Up to date the most comprehensive systematic review of literature including a total cohort of nearly 50 million participants and almost 90000 cases of bladder cancer

showed that increased risk existed in overweight men by 12% but not overweighted women, while both obese men and women showed increased risk (14). Height did not seem to correlate with diagnosis, while data for waist circumference was limited and indicated an increased risk only in men by 18% (14). According to authors, subgroup analysis according to geographical region showed that for European populations all associations disappeared, while persisted for Asia, Australia, and America, raising the question whether Mediterranean diet which is commonly followed in several European countries accounted for these discrepancies (14). The aim of this case-control study is to investigate the effect of increased BMI and anthropometric characteristics such as weight, height, waist, and hip circumference to bladder cancer diagnosis, in a sample of Greek patients.

METHODS

Patients and controls

All participants in this case-control study were admitted in Urology Department of Sismanoglio Hospital, a tertiary hospital in Athens, Greece between 2018-2022. Cases were defined as patients older than 18 years old, men or women, diagnosed with transitional cell non-muscle invasive bladder cancer within the last two years from their entry in the study, who were admitted for management of their bladder cancer, or a complication related to it. Exclusion criteria were age < 18 y/o, denial to participate in the study, extreme weight gain or loss (> 15 kg) during the last 5 years, histological type other than pure urothelial carcinoma, stage \geq T2, radiation treatment in the past, known history of long-term infection with *Schistosoma Haematobium* or history of other type of malignancy in the past. Controls were consecutive patients who were admitted at the Urology Department of the hospital between 2018-2022, did not have a history of bladder cancer or other neoplastic disease in the past and who were managed for a condition not related to smoking or other risk factors known to lead to bladder cancer (smoking, exposure to chemicals related to bladder cancer, radiation, chronic infections of the bladder). Such conditions were benign prostatic hyperplasia, urinary tract infections, hydrocele and varicocele. All patients, both cases and controls, were informed about the study and were included only when they provided a written informed consent regarding their participation. Study protocol was approved by the Sismanoglio Hospital Institutional Review Board and all principles of Helsinki Declaration regarding patients' rights were followed (15).

Data collection

After their admission all participants were interviewed regarding their baseline characteristics and disease specific history using a structured proforma. Age, presence of comorbidities (diabetes mellitus, ischemic heart disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease), history of smoking, type of occupation and information regarding bladder cancer (TNM, previous treatment) were recorded. Smoking was stratified to the following categories: never used smoke, former smokers, current

smoking < 20 cigarettes/day or current smoking \geq 20 cigarettes/day. Occupation was categorized as non-related to bladder cancer or related to bladder cancer (working in industry where metal, paint/dye, tobacco, petroleum was manufactured or processed, hairdressers, firefighters, workers in ship construction).

Body weight and height were measured on the day of admission by hospital staff not aware of the presence or not of bladder cancer, while BMI was measured using the Quetelet's formula (weight divided by squared height - kg/m^2). Waist circumference was measured at the point lying in the middle of the distance between the lower rib and iliac crest, while hip circumference was measured above the buttocks. All measurements were performed with patients wearing only light clothes.

Sample size calculation

In order to calculate the sample size, we took into consideration the incidence of increased BMI in Greek population (30%) and we calculated the study sample size to 500 participants in total to test for a difference in BMI of 10% between cases and controls (the difference in risk according to literature) and achieve statistical power of 80%. The proportion of cases to controls was 1:1.

Statistical analysis

Continuous variables are described as mean \pm standard deviation or median and range, according whether normal distribution was followed or not in each variable. Categorical outcomes are described with numbers and proportions. Two sample t-test or Wilcoxon rank sum test with continuity correction were used to compare groups regarding continuous outcomes, according to whether normal distribution was followed or not, respectively. Chi-square test or Fisher's test were used to compare groups regarding categorical outcomes. A univariate, binary, logistic regression analysis was performed to determine which independent variables show an important effect on incidence of bladder cancer, while multivariate, binary, logistic regression analysis was subsequently conducted to assess whether independent variables showing significant effect on univariate regression show effect also on multivariate analysis. Odds ratios (ORs) and the corresponding 95% confidence intervals (CI) were calculated by univariate and multivariate logistic regression analysis. Significance was set at $p < 0.05$. For all analyses, R statistical software (Vienna, Austria) was used.

RESULTS

A total of 513 participants were included in this analysis, with 256 being cases and 257 controls. The majority of cases (85%) and controls (87%) were males, while comparison between groups revealed that presence of chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, age, height, and hip circumference were not significantly different between cases and controls. Controls reported more frequently zero use of smoke compared to cases (57% versus 14%, $p < 0.001$). Fewer cases reported residing in urban areas compared to controls (70% versus 85%, $p < 0.001$) and more cases answered being occupied to a field related to bladder cancer than controls

Table 1.
Baseline characteristics of patients and controls in overall sample population.

Variable	Values	Bladder cancer	Controls	p-value
Gender	Males	218 (85%)	224 (87%)	
	Females	38 (15%)	33 (13%)	
Smoking	No	36 (14%)	146 (57%)	< 0.001
	Former	112 (44%)	59 (23%)	
	< 20 cigarettes/day	49 (19%)	28 (11%)	
	≥ 20 cigarettes/day	59 (23%)	24 (9%)	
Residence	Rural area	20 (8%)	9 (4%)	< 0.001
	Suburban area	57 (22%)	28 (11%)	
	Urban area	179 (70%)	220 (85%)	
Occupation	Not related to BCa	231 (90%)	253 (98%)	< 0.001
	Related to BCa	25 (10%)	4 (2%)	
Diabetes mellitus	Yes	107 (42%)	62 (24%)	< 0.001
	No	149 (58%)	195 (76%)	
Hypertension	Yes	199 (78%)	156 (60%)	< 0.001
	No	57 (22%)	101 (40%)	
Chronic obstructive pulmonary disease	Yes	24 (9%)	28 (11%)	0.672
	No	232 (91%)	229 (89%)	
Ischemic heart disease	Yes	44 (17%)	40 (16%)	0.706
	No	212 (83%)	217 (84%)	
Age (years)		70.1 (10.1)	70 (9.8)	0.887
Weight (kg)		87.8 (15.5)	83 (15)	< 0.001
Height (cm)		171.6 (7.5)	172.5 (8.4)	0.174
BMI (kg/m ²)		29.8 (5)	27.9 (4.7)	< 0.001
Waist circumference (cm)		105.6 (11.5)	103.6 (10.2)	0.046
Hip circumference (cm)		103.4 (5.4)	103 (4.5)	0.451
Waist-Hip ratio		1.02 (0.08)	1 (0.07)	0.024

BCa = bladder cancer; BMI = body mass index.
Categorical variables are presented as n (%) and continuous variables as and mean (± SD).

(10% versus 2%, $p < 0.001$). Both diabetes mellitus (42% versus 24%, $p < 0.001$) and hypertension (78% versus 60%, $p < 0.001$) were more frequent in cases than controls. Mean weight (87.8 versus 83, $p < 0.001$) and BMI (29.8 versus 27.9, $p < 0.001$) were higher in cases than controls, while the same applied for waist circum-

Table 2.
Anthropometric characteristics of patients and controls in females and males.

Variable	Bladder cancer	Females	p-value	Males	p-value
Weight (kg)	Yes	74.5 (68-83)	< 0.001	89.4 (14.8)	< 0.001
	No	67 (65-71)		85 (14.6)	
Height (cm)	Yes	160 (157-164)	0.922	173.4 (6.1)	0.194
	No	160 (156-163)		174.2 (7.3)	
BMI (kg/m ²)	Yes	29.1 (26.3-33.5)	0.014	29.8 (4.9)	< 0.001
	No	27 (24.7-27.9)		28 (4.8)	
Waist circumference (cm)	Yes	97 (88-113)	0.944	106.4 (10.7)	0.02
	No	105 (88-108)		104.1 (9.7)	
Hip circumference (cm)	Yes	105 (97-111)	0.835	103.1 (4.8)	0.392
	No	104 (103-106)		102.7 (4.1)	
Waist-Hip ratio	Yes	0.95 (0.85-1.02)	0.977	1.03 (0.07)	0.005
	No	0.99 (0.85-1.05)		1.01 (0.07)	

BMI = body mass index; SD = standard deviation.
Wilcoxon rank sum test with continuity correction was used for comparison of continuous data for females, while Welch two sample t-test for comparison of continuous data for males.
Continuous variables as median (25th-75th percentile) for females and mean (± SD) for males.

Figure 1.
Mosaic plot on effect of smoking on bladder cancer incidence.

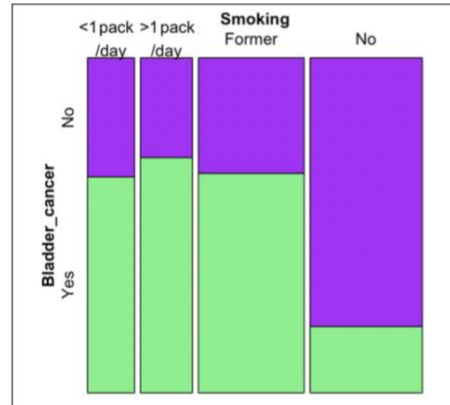
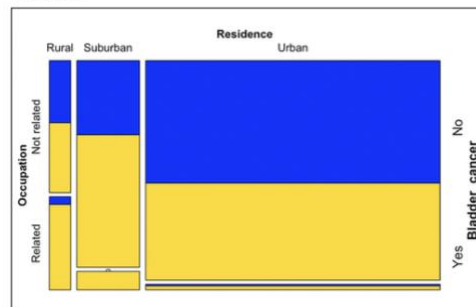


Figure 2.
Mosaic plot on effect of occupation/residence on bladder cancer incidence.



ference although the statistical significance was marginal (105.6 versus 103.6, $p = 0.046$). Waist-Hip ratio was higher in cases than controls (1.02 versus 1, $p = 0.024$). All baseline characteristics both for groups and controls are shown in Table 1. Figures 1 and 2 are mosaic plots showing graphically the effect of smoking and type of occupation/residence on bladder cancer, respectively. In a gender-specific analysis, in women height, waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio were similar in controls and cases, while weight (74.5 versus 67, $p < 0.001$) and BMI (29.1 versus 27, $p = 0.014$) were higher in cases than controls. In men, height and hip circumference were similar. Weight (89.4 versus 85, $p < 0.001$), BMI (29.8 versus 28, $p < 0.001$), waist circumference (106.4 versus 104.1, $p = 0.02$) and waist circumference (1.03 versus 1.01, $p = 0.005$) were higher in cases compared to control. All anthropometric characteristics of cases and controls according to gender-specific analysis are shown in Table 2.

Table 3.
Results of binomial logistic regression for bladder cancer occurrence.

All variables				Significant predictors only			
Variable	OR	95% CI	p-value	Variable	OR	95% CI	p-value
Age	1.04	1.01-1.06	0.002	Age	1.03	1.00-1.05	0.02
BMI	1.14	0.07-1.88	0.6				
Weight	1.01	0.86-1.19	0.87				
Height	1.00	0.86-1.18	0.97				
Waist circumference	1.07	0.59-1.96	0.84				
Hip circumference	0.85	0.46-1.54	0.60				
Waist-Hip ratio	0.84	0.35-1.35	0.79				
Smoking >20 cigarettes/day	1.24	0.61-2.53	0.55				
Former smoker	0.9	0.49-1.65	0.74				
No smoking	0.13	0.07-0.24	< 0.001	No smoking	0.12	0.07-0.23	< 0.001
Suburban area	1.49	0.49-4.42	0.48				
Urban area	0.79	0.28-2.11	0.64				
Occupation related to BCa	8.05	2.49-33.45	0.001	Occupation related to BCa	7.45	2.53-27.93	< 0.001

BMI = body mass index; BCa = bladder cancer; OR = odds ratio; CI = confidence interval.

Univariate, binomial logistic regression evaluating all continuous (age, BMI, weight, height, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio) and categorical (smoking status, area of residence, occupation) independent variables revealed that significant effect on incidence of bladder cancer had age (OR 1.04, 95% CI: 1.01-1.06, $p = 0.002$), no use of smoke (OR 0.13, 95% CI: 0.07-0.24, $p < 0.001$) and occupation related to bladder cancer (OR 8.05, 95% CI: 2.49-33.45, $p < 0.001$). Similarly, multivariate, binomial logistic regression showed that age (OR 1.03, 95% CI: 1-1.05, $p = 0.02$), no use of smoke (OR 0.12, 95% CI: 0.07-0.23, $p < 0.001$) and occupation related to bladder cancer (OR 7.45, 95% CI: 2.53-27.93, $p < 0.001$) significantly predicted the incidence of bladder cancer. All results of binomial logistic regression are shown in Table 3.

DISCUSSION

Increased body weight has been associated with several types of cancer. For bladder cancer conflicting data exist showing a potential relationship. In their meta-analysis, Qin et al pooled data from 11 cohort studies and showed an increased risk of bladder cancer incidence by 10% in obese people (16), while a more updated analysis showed that the association is stronger in men (12-14%) and in continents other than Europe (14). Increased height has also been implicated in carcinogenesis with the assumption that increased number of cells in taller people may be accompanied by increased chances for mutagenesis. However, several studies failed to detect such an association for bladder cancer (14). Waist circumference is considered an index of central obesity and is not well studied regarding its association with bladder cancer incidence (14). This case-control study is the first one performed in a Greek population regarding the effect of anthropometric characteristics on bladder cancer occurrence and showed a potential association between increased weight/BMI, increased waist circumference, use of smoke, occupation related to bladder cancer, hypertension, dia-

betes mellitus with bladder cancer, while multivariate regression analysis revealed that association exists between increasing age, use of smoke and occupation lying in agreement with existing literature.

Various pathophysiological mechanisms have been proposed to link obesity with increased risk for bladder cancer. One of the most established is the co-existence of obesity with insulin resistance which lead to overproduction of insulin; insulin induces mitosis and potentially carcinogenesis by increasing *insulin-like growth factor* (IGF-1), which initiates molecular pathways for cell proliferation and blocks programmed cell death (17). Link between diabetes mellitus and bladder cancer can be partially explained by this association as well. Another mechanism is the excess cholesterol in adipose tissue, with cholesterol serving as a prodrome molecule for testosterone production, which in turn stimulates proliferation of epithelial cells (18). Secretion of leptin by adipose tissue may also contribute to increased bladder risk, since leptin is a hormone leading to enhanced angiogenesis and subsequently can nourish tumor cells (19). Adipose tissue is considered to lead to impaired mitochondrial function and increased reactive oxygen species, due to reduced clearance, thus further increasing cellular oxidative stress and mutations (20).

Gender specific differences regarding the association of anthropometric characteristics with bladder cancer incidence are observed both in literature and in our study, since although increased BMI/weight was seen in both male and female cases compared to control, increased waist circumference was seen only in male cases. The potential protective role of estrogens can explain these differences (21). Embryological origin of bladder and prostate is the same from urogenital sinus and androgen-driven growth of bladder cancer cells can also be a potential mechanism in men (22). Continent-specific differences are best explained both by genetic differences on a population level, but also from dietary habits, which are known to play a major role in cancer pathophysiology. In Europe associations between increased BMI and bladder cancer were not significant in the updated meta-analysis of nearly 50 million participants (14). In the meta-analysis by *Xenou et al*, authors examined the association between fruit/vegetable consumption and bladder cancer (23). They found that citrus fruit consumption had a protective equipment, although not reaching statistical significance, while all analyses regarding consumption of leafy vegetables, dark green vegetables, berries, vegetable/fruit or overall vegetable and fruit consumption did not show a significant protective effect (23). In our study regarding a sample of Greek patients with bladder cancer, we detected a potential implication of weight/BMI and waist circumference in bladder cancer, but this was not confirmed in multivariate regression analysis where only well-established risk factors were significant. Height and hip circumference also were not significantly different between the groups.

This case-control study suffers from specific limitations

such as the relatively small sample size and lack of dietary habits assessment. However, it is the first one for studying association between a number of anthropometric characteristics with bladder cancer in the Greek population and may serve as a basis for future studies.

CONCLUSIONS

Bladder cancer incidence is strongly linked with specific risk factors such as smoking, occupation with exposure to chemicals and smoke, increasing age, radiation and chronic infections. Several studies have shown a weak association between anthropometric characteristics and bladder cancer, although most studies in European populations did not confirm these findings. Similarly in our case-control study in a Greek population, we found potential relationship between increased weight/BMI and waist circumference with bladder cancer, but the association disappeared in multivariate analysis.

REFERENCES

- IARC. *Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022.* (Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>).
- Babjuk M BM, Comperat E, Gontero P, et al. *EAU Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (Ta and T1).* (accessed 10 January 2023) (Available from: <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Non-Muscle-Invasive-Bladder-Cancer-2022.pdf>).
- Teoh JY, Huang J, Ko WY, et al. *Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita.* *Eur Urol.* 2020; 78:893-906.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women.* *Jama.* 2011; 306:737-45.
- Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. *The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies.* *Cancer.* 2000; 89:630-9.
- Colt JS, Friesen MC, Stewart PA, et al. *A case-control study of occupational exposure to metalworking fluids and bladder cancer risk among men.* *Occup Environ Med.* 2014; 71:667-74.
- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer.* *Eur Urol.* 2013; 63:234-41.
- Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, et al. *A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation.* *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; (218):64-78.
- Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, et al. *Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis.* *Occup Environ Med.* 2010; 67:351-8.
- Koutros S, Baris D, Waddell R, et al. *Potential effect modifiers of the arsenic-bladder cancer risk relationship.* *Int J Cancer.* 2018; 143:2640-6.
- Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. *Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study.* *BMJ.* 2016; 352:i1541.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.* *Lancet.* 2014; 384:766-81.
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.* *Lancet.* 2008; 371:569-78.
- Tzelves L, Xenou D, Skolarikos A, et al. *Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies.* *J BUON.* 2021; 26:1040-55.
- World Medical Association Declaration of Helsinki: *ethical principles for medical research involving human subjects.* *JAMA.* 2013; 310:2191-4.
- Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng X. *Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies.* *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2013; 14 5:3117-21.
- Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, et al. *Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk.* *J Urol.* 2003; 169:714-7.
- Montella M, Di Maso M, Crispo A, et al. *Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study.* *BMC Cancer.* 2015; 15:720.
- Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, et al. *Leptin signaling in breast cancer: an overview.* *J Cell Biochem.* 2008; 105:956-64.
- Beckman KB, Ames BN. *Oxidative decay of DNA.* *J Biol Chem.* 1997; 272:19633-6.
- McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. *Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women.* *Am J Epidemiol.* 2006; 163:236-44.
- Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, et al. *Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit.* *NeuroUrol Urodyn.* 1995; 14:87-96.
- Xenou D, Tzelves L, Terpos E, et al. *Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.* *Nutr Cancer.* 2022; 74:2003-16.

Correspondence

Lazaros Tzelves, MD (Corresponding Author)

lazarostzelves@gmail.com

Stamatis Katsimeris, MD

stamk1992@gmail.com

Themistoklis Bellos, MD

Vbellos.themistoklis@gmail.com

Marinos Berdebes, MD

marinosberdebes@hotmail.com

Iraklis Mitsogiannis, MD

imitsog@med.uoa.gr

Athanasios Papatsoris, MD

agpapatsoris@yahoo.gr

Charalampos Deliveliotis, MD

chdeliveli@gmail.com Author

Ioannis Varkarakis, MD

medvark3@yahoo.com

Andreas Skolarikos, MD

andskol@yahoo.com

2nd Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Sismanogliou 37 Athens (Greece)

Conflict of interest: The authors declare no potential conflict of interest.

ORIGINAL ARTICLE

Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies

Lazaros Tzelves¹, Dimitra Xenou², Andreas Skolarikos¹, Ioannis Varkarakis¹, Charalampos Deliveliotis¹, Evangelos Terpos², Kimon Stamatelopoulos², Theodoros N. Sergentanis^{2*}, Theodora Psaltopoulou^{2*}

¹2nd Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Sismanogliou 37 street, Athens, Greece. ²Department of Clinical Therapeutics, "Alexandra" Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, 80 Vas. Sofias Ave, Athens, Greece.

*These authors contributed equally to this work.

Summary

Purpose: The purpose of this systematic review and meta-analysis was to evaluate the potential associations between anthropometric characteristics and bladder cancer risk, synthesizing longitudinal cohort studies.

Methods: Literature search across MEDLINE, EMBASE, Scopus, Google Scholar and Cochrane Central was performed up to December 31, 2019 and data abstraction was performed independently by two authors. Random-effects (DerSimonian-Laird) models were used to estimate pooled relative risks (RR) and 95% confidence intervals (95%CI); subgroup analyses were performed in geographical region, mean age, publication year, length of follow-up, sample size, method of body mass index (BMI) estimation and adjustment for smoking.

Results: 27 studies were included (88 593 bladder cancer cases in a total cohort of 49 647 098 subjects). Increased

bladder cancer risk was noted in overweight men (pooled RR=1.12, 95%CI: 1.04-1.21) but not in overweight women. Both obese men (pooled RR=1.14, 95%CI: 1.06-1.22) and women (pooled RR=1.19, 95%CI: 1.02-1.38) showed increased risk. Interestingly, height increase per 5 cm did not seem to affect risk of bladder cancer in men (pooled RR=1.03, 95%CI: 0.99- 1.06) and women (pooled RR=1.02, 95%CI: 0.97-1.06). Larger waist circumference was associated with bladder cancer risk in men (pooled RR=1.18, 95%CI: 1.09-1.26) but not women.

Conclusion: Bladder cancer risk seems to be related with obesity overall and central obesity in men. In contrast to other cancer types, height does not seem to affect risk, but more studies are needed to extract safe conclusions.

Key words: BMI, cohort studies, meta-analysis, obesity, urinary bladder cancer, waist circumference

Introduction

Bladder cancer is the ninth most common cancer worldwide, and sixth most common in developed countries [1,2]. The natural course of this disease is considered a major healthcare economic burden in Western countries [3] with the majority of costs being directed to surveillance procedures

and management of complications [4]. Most cases represent non-muscle invasive disease (70-75%), while the remaining 25% are muscle-invasive.

Many studies have been conducted to establish a risk factor profile for bladder cancer. Age is considered the single most important non-modifi-

Corresponding author: Dr. Lazaros Tzelves. 2nd Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Sismanogliou 37 street, Athens, Greece.
Tel: +30 21 32058255; Email: lazarostzelves@gmail.com
Received: 22/12/2020; Accepted: 17/01/2021

 This work by JBUON is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

able risk factor, with most patients diagnosed at a median age of 70 years [5]. Occupational exposure is associated with slightly increased incidence of the disease in miners, rubber and leather industry workers, bus drivers, mechanics, firefighters and hair dressers especially when working more than 10 years [6-8]. Tobacco smoking has been clearly linked to bladder cancer occurrence showing a dose-response relationship, with cigarette use leading to a 3 to 5 fold increase in risk, depending on intensity and duration of smoking [9]. Other environmental factors and dietary habits, such as high concentrations of arsenic in tap water [10] radiation exposure [11] diabetes mellitus [12] high intake of salt and red meat [13] and *Schistosoma hematobium* infection, seem to increase likelihood of bladder cancer.

Owing to the modern lifestyle and unhealthy eating habits, obesity consists a "pandemic" with prevalence ranging between 30-60% worldwide for total overweight and obese people [14]. Overweight and obese subjects are at greater risk for certain types of neoplasms [15]. Kanabrocki et al were the first who linked obesity to bladder carcinoma, back in 1965 [16] and since then a number of studies have tried to quantify the risk, with conflicting results. At the level of meta-analyses, in 2011 Qin et al [17] synthesized 11 cohort studies and detected a strong relationship between bladder cancer and obesity, which increased the risk by 10%; in 2015, Sun et al [18] confirmed this association. In 2017, Zhao et al [19] performed a meta-analysis of 14 prospective cohort studies and concluded that a non-linear association between body mass index (BMI) and bladder cancer exists.

Regarding other anthropometric characteristics, height has been associated with various cancers [20]; however, no meta-analysis has evaluated the association between height and bladder cancer risk. In addition, central obesity, reflected upon waist circumference has not been studied with respect to bladder cancer at the meta-analytical level.

The purpose of this systematic review and meta-analysis was to synthesize the existing evidence regarding the association between overweight, obesity, and other anthropometric characteristics, namely height and waist circumference, with bladder cancer risk in adults, based on longitudinal cohort studies.

Methods

Search algorithm, inclusion and exclusion criteria

This systematic review and meta-analysis was conducted according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Guidelines [21]. Two researchers (L.T., D.X.) performed

an electronic review of the literature independently, to identify published articles in English language across several databases (MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, EMBASE, Scopus, Google Scholar) until December 31, 2019. The algorithm used for search was : ("Urothelium" OR "urothelial" OR "UCC" OR "transitional cell" OR "TCC" OR "bladder") AND ("neoplasms" OR "neoplasm" OR "cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumour" OR "tumors" OR "tumours" OR "neoplasia") AND ("prospective" OR "prospectively" OR "follow-up" OR "followed up" OR "cohort" OR "cohorts" OR "longitudinal") AND ("overweighted" OR "overweight" OR "BMI" OR "obesity" OR "body mass index" OR "adiposity" OR "body size" OR "obese" OR "body weight" OR "height" OR "waist"). Studies were reviewed by title and/or abstract and the most relevant were full-text reviewed. Reference lists of included articles and previous reviews/meta-analyses were searched for relevant studies ("snowball procedure"). Only cohort studies focusing on the association of anthropometric characteristics with risk of bladder cancer in men or women were considered eligible, while comments, expert opinions, case-control and case-series studies were excluded. Eligible articles examined the association between various anthropometric characteristics (BMI, height, waist to hip ratio, waist circumference) with incidence of urinary bladder carcinoma.

When studies' populations overlapped, only the study with the larger cohort and longer follow-up period was included. Disagreements were resolved upon consensus with a third, independent reviewer (T.N.S.).

Data abstraction

Two authors (L.T., D.X.) performed data abstraction independently based on a standard spreadsheet recording study information (year of publication, journal, first author, baseline characteristics of cohorts, sample size, age mean/ range, cases of bladder cancer, method of measurement of anthropometric characteristics, follow-up length, period and region where study was conducted and adjusting factors, as well as statistical measures used, namely relative risks (RR), hazard ratios (HR) and person-years). When more than one estimates per outcome was reported, the maximally adjusted effect estimate was extracted along with the relevant confidence interval (CI). In case of disagreements, consensus was reached after consensus with a third author (T.N.S.).

Statistical analysis: meta-analysis

In this study the term "study arms" refers to separate BMI categories, defined as overweight for BMI=25-30 kg/m² and obese for BMI>30 kg/m². Comparisons were made between overweight/obese with normal weight, separately for men and women. For the calculation of open-ended categories $\geq a$, the lower bound was multiplied by 1.2, as indicated by Berlin et al [22]. Subgroup analysis was performed by different geographical regions incorporating one study from Israel within Europe group, mean age (≥ 50 and < 50 years), publication year (from 2011 onwards and before 2011), length of follow-up (≥ 10 and < 10 years), sample size ($\geq 300\ 000$ and $< 300\ 000$), method of

BMI estimation (measured; self-reported) and adjustment for smoking. Calculation of pooled effect estimate was performed using random effects model (DerSimonian-Laird, with the estimate of heterogeneity taken from the Mantel-Haenszel model). Assessment of heterogeneity between studies was done with Q-statistic (Cochran) and I^2 [23]. A synthesis of studies providing incremental estimations for height was performed; the effect estimates were transformed to reflect a 5 cm increase in height. Statistical analysis was performed with STATA/ SE version 13 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

Assessment of risk of bias

Newcastle-Ottawa scale for observational cohort studies [24] a nine-item tool of study quality assessment, was used in order to evaluate each study regarding the selection of participants, comparability of groups and outcome assessment. Follow-up cut-off value in order to give a study a star was set a priori at 10 years, which is a long enough period to observe neoplasms incidence. Adequacy of follow-up in terms of loss-to-follow-up was set at 85% response rate. Two authors assessed the risk of bias independently (L.T., D.X.) and disagreements were resolved by consensus with a third reviewer (T.N.S.).

We evaluated existence of publication bias via Egger's statistical test and visual inspection of funnel plots.

Results

Overall, 801 abstracts and titles were identified and screened through literature search. 771 of them were excluded by title screening due to irrelevance, while the remaining 30 studies were assessed after full-text review. Six studies were excluded due to reporting reasons and one due to language restriction (Chinese language). In addition, six more

studies were eligible for inclusion through reference screening from the included studies ("snowball procedure"). The male arm in the study by Jee et al [25] was excluded due to overlap with the study by Oh et al [26], which spanned a longer time period (1992-2001 vs 1992-1995). The male arm of Lee et al study [27] for waist circumference was also excluded due to overlap with the study by Choi JB et al [28]. Finally, after excluding two more studies due to overlapping populations, 27 studies were eligible for inclusion (88 593 bladder cancer cases in a total cohort of 49 647 098 subjects) [25-51]. The process of study selection is depicted graphically in Supplemental Figure 1.

Overweight/obesity and risk of urinary bladder cancer: overall analysis and subgroup analyses by geographical region

Results of meta-analysis regarding association between overweight, obesity and risk of bladder cancer is shown in Table 1 for overweight and obese men and women. Pooled analysis of 17 study arms examining the risk of bladder cancer in overweight men resulted in a significant association (pooled RR=1.12, 95% CI: 1.04-1.21, Figure 1A); a similar finding was noted in the synthesis of 19 study arms in obese men (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.06-1.22, Figure 1B). In overweight women pooled analysis of 16 study arms did not show an increased risk (pooled RR=1.06, 95% CI: 0.96-1.17, Figure 1C); in contrast, the synthesis of 15 arms regarding obese women resulted in a significantly increased risk (pooled RR=1.19, 95% CI: 1.02-1.38, Figure 1D).

Table 1. Results of the meta-analyses examining the association between BMI and risk of bladder cancer

	Overweight			Obese		
	n*	RR (95%CI)	Heterogeneity I^2 , p	n*	RR (95%CI)	Heterogeneity I^2 , p
<i>Men</i>						
Overall	17	1.12 (1.04, 1.21)	64.8%, <0.001	19	1.14 (1.06, 1.22)	40.9%, 0.033
Geographical region						
Australia	1	1.51 (1.15, 1.98)	%	1	1.70 (1.23, 1.34)	%
East Asia	3	1.19 (1.15, 1.23)	0%, 0.869	2	1.17 (1.05, 1.29)	0%, 0.383
Europe	9	1.06 (0.95, 1.18)	60.8%, 0.009	10	1.11 (0.97, 1.26)	41.6%, 0.080
US/Canada	4	1.19 (1.07, 1.32)	0%, 0.955	6	1.12 (1.01, 1.24)	34.5%, 0.177
<i>Women</i>						
Overall	16	1.06 (0.96, 1.17)	18.0%, 0.248	15	1.19 (1.02, 1.38)	40.6%, 0.051
Geographical region						
Australia	1	1.30 (0.92, 1.83)	%	1	2.03 (1.42, 2.90)	%
East Asia	1	1.10 (0.75, 1.62)	%	1	0.74 (0.27, 2.04)	%
Europe	7	1.08 (0.91, 1.29)	41.0%, 0.118	7	1.08 (0.94, 1.23)	4.8%, 0.390
US/Canada	7	0.98 (0.84, 1.15)	0%, 0.473	6	1.23 (1.00, 1.51)	6.9%, 0.373

*number of study arms

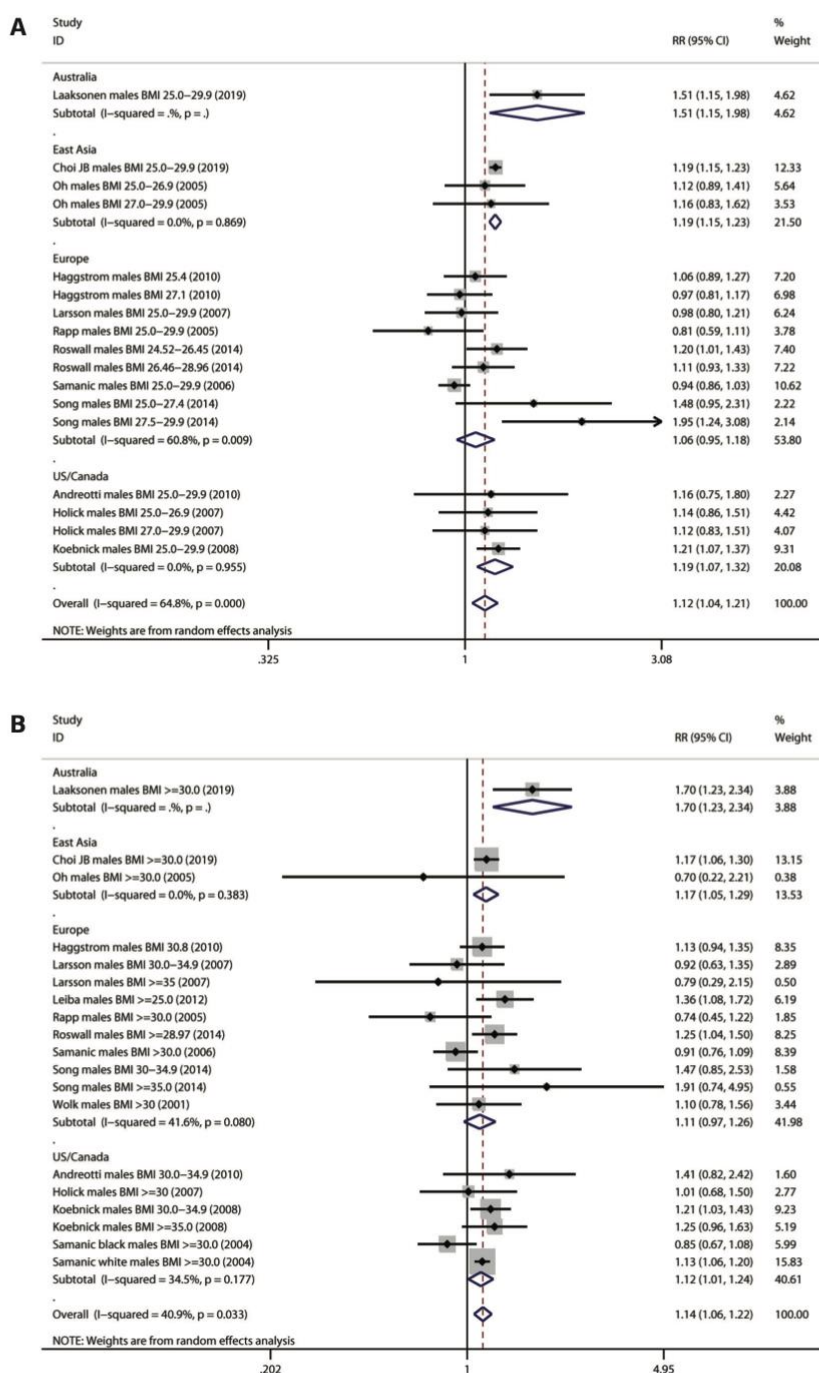


Figure 1. A: Forest plot presenting the association between overweight and bladder cancer risk in males. Studies are subgrouped by geographical region. **B:** Forest plot presenting the association between obesity and bladder cancer risk in males. Studies are subgrouped by geographical region.

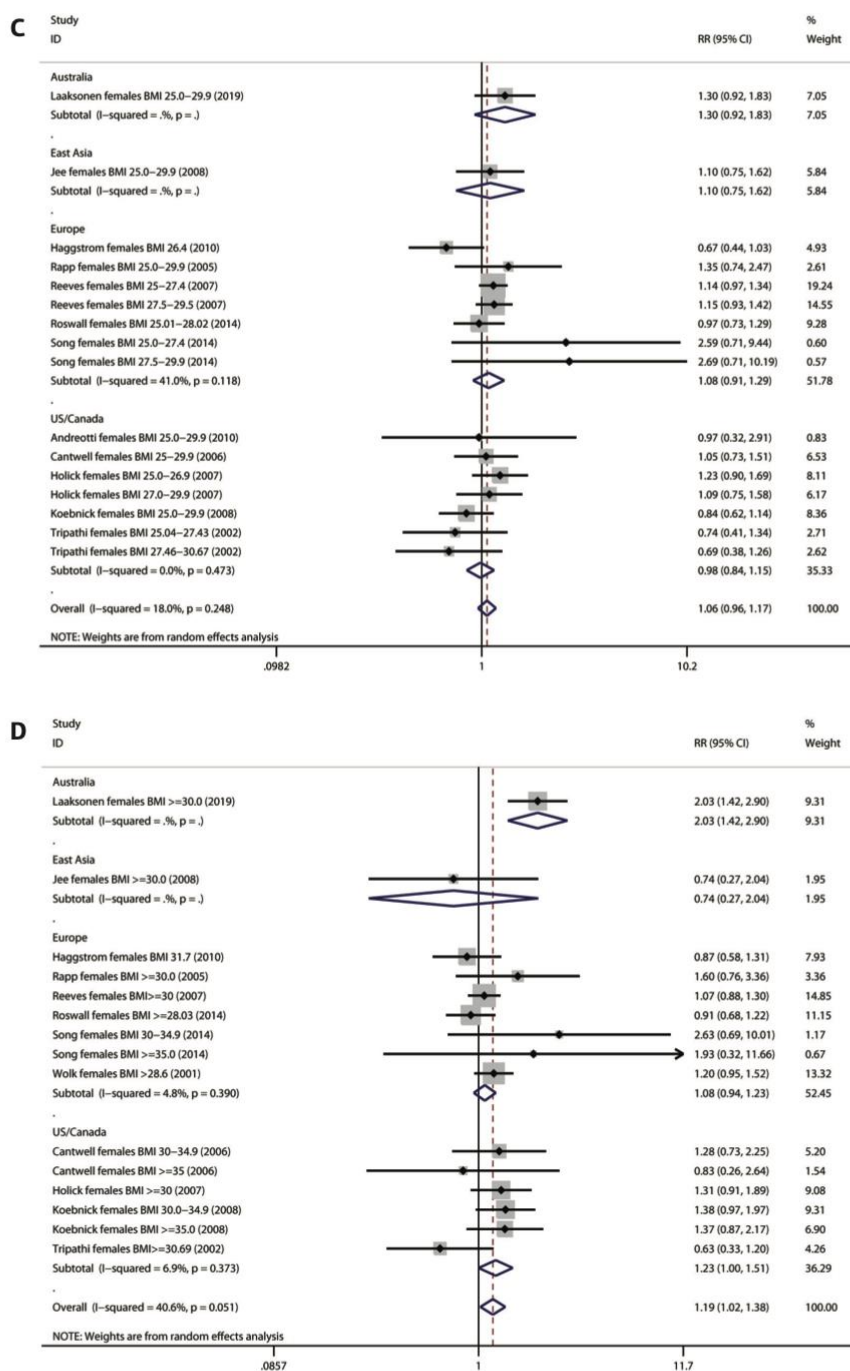


Figure 1. C: Forest plot presenting the association between overweight and bladder cancer risk in females. Studies are subgrouped by geographical region. **D:** Forest plot presenting the association between obesity and bladder cancer risk in females. Studies are subgrouped by geographical region.

Subgroup analyses were performed to examine the association of overweight/obese status in men and women with bladder cancer across geographical regions. Pooled analysis of studies for overweight men, revealed a persistent significant increased risk in Australia (pooled RR=1.51, 95% CI: 1.15-1.98) with 1 study arm, in East Asia (pooled RR=1.19, 95% CI: 1.15-1.23) with 3 study arms and in US/ Canada (pooled RR=1.19, 95% CI: 1.07-1.32) with 4 study arms, while in Europe the association in risk didn't persist (pooled RR=1.06, 95% CI: 0.95-1.18) (Figure 1A). In a similar fashion, pooled analysis of studies for obese men revealed a persistent significant increased risk in Australia (pooled RR=1.70, 95% CI: 1.23-1.34) with 1 study arm, in East Asia (pooled RR=1.17, 95% CI: 1.05-1.29) with 2 study arms and in US/ Canada (pooled RR=1.12, 95% CI: 1.01-1.24) with 6 study arms, while in Europe significant risk was not detected (pooled RR=1.11, 95% CI: 0.97-1.26) (Figure 1B). Regarding overweight women, pooled analysis did not reveal any significant increased risk in any geographical region (Figure 1C), while for obese women a significantly increased risk persisted for Australia (pooled RR=2.02, 95% CI: 1.42-2.90) with 1 study arm, while in the remaining regions no significant difference was detected (Figure 1D).

Subgroup analyses by mean age

Pooled analysis of 7 study arms revealed that overweight men ≥ 50 years old showed a significant increased risk (pooled RR=1.17, 95% CI: 1.08-1.27), while overweight men < 50 years old and overweight women of any age did not show any difference from normal weight individuals (Supplemental Figures 2A, 2B). Similarly, only obese men aged ≥ 50 years old showed a significant increased risk (pooled RR=1.18, 95% CI: 1.08-1.29) in a pooled analysis of 8 study arms, while obese men < 50 years old and obese women of any age did not show any increased risk (Supplemental Figures 2C, 2D).

Subgroup analyses by publication year

Pooled analysis of 6 study arms published from 2011 onwards showed a significant increased risk for overweight men (pooled RR=1.25, 95% CI: 1.13-1.38), while overweight men in studies published up to 2010 and all overweight women regardless of publication year did not show significant differences with normal weighted individuals (Supplemental Figures 3A, 3B). Similarly, obese males after pooled analysis of 6 study arms published after 2011 showed a significant increased risk (pooled RR=1.29, 95% CI: 1.15-1.44) in contrast with studies published up to 2010. Obese women also showed a significantly increased risk in a pooled analysis

of 11 study arms up to 2010 (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.02-1.27), while analysis of 4 studies published after 2011 did not reveal significant difference.

Subgroup analyses, by length of follow-up

Pooled analysis of 8 study arms in overweight men with a median follow-up of < 10 years showed a significantly increased risk (pooled RR=1.15, 95% CI: 1.06-1.26), while 9 study arm analysis of overweight men and all analyses of overweight women did not show significant differences. Pooled analysis of 10 study arms for obese males with median follow-up < 10 years showed a significantly increased risk (pooled RR=1.18, 95% CI: 1.06-1.31). Similarly, pooled analysis of 6 study arms for obese females with a median follow-up < 10 years showed a significantly increased risk (pooled RR=1.34, 95% CI: 1.06-1.71). Analysis of studies with median follow-up ≥ 10 years for obese men and women did not reveal significant differences.

Subgroup analyses by sample size

Pooled analysis of 13 study arms regarding overweight men with sample size < 300000 showed a significantly increased risk (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.04-1.24). Similarly, analysis of 3 study arms for overweight women and sample size ≥ 300000 showed a significant increased risk (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.01-1.29). Analysis of 13 study arms for obese men and sample size < 300000 showed a significantly increased risk (pooled RR=1.19, 95% CI: 1.09-1.31). Analysis of 13 study arms for obese women and sample size < 300000 showed a significantly increased risk (pooled RR=1.22, 95% CI: 1.02-1.46).

Subgroup analyses by method of BMI estimation

Pooled analysis of 5 study arms regarding overweight men, where BMI was self-reported showed a significant increased risk (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.04-1.25), while analysis of 11 studies where BMI was measured did not reveal significant difference. Pooled analysis of studies regarding overweight women did not reveal any significant differences neither with measured nor with self-reported BMI. Regarding obese males, pooled analysis of 12 studies with measured BMI revealed a significant increased risk (pooled RR=1.11, 95% CI: 1.02-1.20) as well as analysis of 6 studies with self-reported BMI (pooled RR=1.17, 95% CI: 1.04-1.32). Analyses on obese females did not show differences in either subgroups.

Subgroup analyses by adjustment for smoking

Pooled analysis of 16 study arms for overweight men, which adjusted models for smoking

ing habits revealed a significantly increased risk (pooled RR=1.11, 95% CI: 1.03-1.21), while for overweight women no significantly increased risk was found, regardless of adjustment for smoking or not. Pooled analysis of 13 study arms for obese men, which adjusted models for smoking habits, revealed a significantly increased risk (pooled RR=1.13, 95% CI: 1.01-1.27). Analysis of 6 study arms for obese men which did not adjust for smoking, also revealed a significant increased risk (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.03-1.27). Analysis of 3 study arms on obese women, which did not adjust for smoking revealed a significantly increased risk (pooled RR=1.27, 95% CI: 1.06-1.52), while analy-

sis of 12 studies that adjusted for smoking did not reveal significant differences.

Height and risk of urinary bladder cancer

Dose-response meta-analysis of 8 studies regarding risk of bladder cancer of every 5 cm increase of height in men revealed no significant association (pooled RR=1.03, 95% CI: 0.99- 1.06, Supplemental Figure 3A). Similarly, a pooled analysis of 5 studies revealed no significant correlation in women per 5 cm increase of height (pooled RR=1.02, 95% CI: 0.97-1.06, Supplemental Figure 3B). Albanes et al [50] and Larsson et al [32] also reported RRs for height and bladder cancer risk without providing

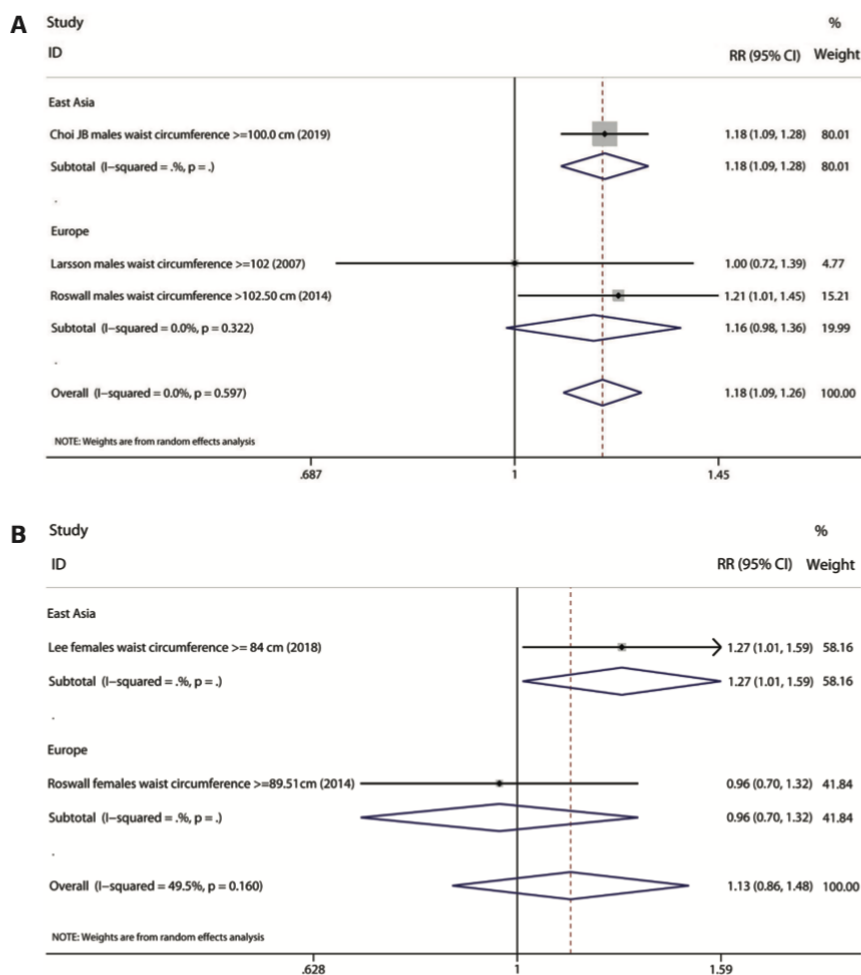


Figure 2. A: Forest plot presenting the association between waist circumference and bladder cancer risk in males. **B:** Forest plot presenting the association between waist circumference and bladder cancer risk in females.

data about incremental estimates; nevertheless, both of these studies found no significant effect of increased height in incidence of bladder cancer in men.

Waist circumference and risk of bladder cancer

Pooled analysis of 3 study arms regarding risk of bladder cancer with increased waist circumference in men, resulted in significant increased risk in a highest vs. lowest (pooled RR=1.18, 95% CI: 1.09-1.26, Figure 2A). On the other hand, pooled analysis of 2 study arms showed no significant risk in women with increased waist circumference (pooled RR=1.13, 95% CI: 0.86-1.48, Figure 2B).

Sensitivity analyses

We performed sensitivity analysis after removing the study by Wolk et al [46] due to potential overlapping population with the study by Larsson et al [32]; the results were similar and remained significant for obese men (pooled RR=1.14, 95% CI: 1.06-1.23). We also performed sensitivity analysis for obese men after removing the study by Leiba et al [41] since it presented overall urothelial cancer, among which 94.4% was located in the bladder; the results also persisted, showing a significantly increased risk (pooled RR=1.12, 95% CI: 1.04-1.21).

Risk of bias and publication bias

Newcastle-Ottawa rating per domain and study are presented in Supplemental Table 1. No evidence of publication bias was detected by visual inspection of funnel plots and after performing Egger's test for outcomes with ≥ 10 study arms (Supplemental Table 2).

Discussion

This systematic review and meta-analysis highlight an association between increased bladder cancer risk in overweight and obese men, as well as in obese women. Central obesity also correlated with bladder cancer risk in men, but not women. No associations were noted with height were noted in either sex.

Pooled analysis of twenty prospective cohort studies suggested that an increased risk of bladder cancer by 12% (RR=1.12) in overweight men, while for overweight women the respective difference was not significant. In accordance with our findings, Zhao et al supported that this association becomes significant only at a particular range of BMI, especially for obese people, while for overweight subjects there were no important findings [19]. On the other hand, Sun et al observed a 7% increased

risk in preobese patients [18]. The difference noted between the two sexes is worth commenting. Several studies have proposed the protective role of estrogens in women regarding occurrence of bladder cancer, which is more common in post-menopausal women [52,53]. On the other hand, when considering the same embryologic origin of urinary bladder with prostate and seminal vesicles, such sex-specific differences can be partially explained by the role of androgens on development and growth of bladder tumor cells [54]. At any case, our results indicated that the effect of obesity spanned both sexes, conferring increased risk by 14% in obese men and by 19% in obese women.

After performing subgroup analyses to identify potential sources of heterogeneity, results were similar across several geographical regions except Europe, where different dietary habits among Mediterranean and non-Mediterranean countries could be a source of diversity. Men older than 50 years were those affected the most, probably because of longer duration of increased BMI biological effect, compared to younger patients. Another possible explanation could be the higher incidence of bladder carcinoma at ages ≥ 50 y/o. Interestingly, studies where BMI was self-reported showed significant results in contrast to studies with measured BMI. The fact that self-reported anthropometric characteristics can correlate up to a certain degree to realistic measurements according to various cross-sectional studies [55] partly ameliorates the implications of this observation in terms of information bias, as overweight and obese individuals tend to underestimate their weight and overestimate their height, which leads to BMI underestimation [56]. In subgroup analyses, studies with a mean follow-up duration of <10 years showed significant results in contrast with studies with longer follow-up.

Various pathogenic mechanisms that link obesity with bladder cancer have been suggested. A well established link between obesity and insulin resistance along with excess insulin production has been supported; insulin stimulates mitosis and supports carcinogenesis and tumor growth through increased production of insulin-like growth factor I (IGF-I), which further promotes cell proliferation and inhibits programmed cell death [57]. Excess adipose tissue is associated with high levels of cholesterol, which is a prodrome molecule of testosterone [58]. The link between adiposity, mitochondrial dysfunction, increased oxidative stress [59] and leptin secretion, which promotes angiogenesis [60] may also explain this association. Finally, chronic inflammation, as expressed by the increased levels of C-reactive protein and interleukins in the serum of patients with cancer, may also play a role in

the interplay between obesity and bladder cancer [61,62].

Choi et al [39] studied the association between bladder cancer and increased height and found that per 5 cm increased height, risk rose by 8%; however, our systematic review and meta-analysis did not confirm this association. It has been postulated that, similarly with obesity effect, increased organ size translates in more active cell proliferation and potential for DNA mutations [63]. Data from other centers [29,32,33,47-51] support our observation, since no significant difference was detected. Holick et al [33], interestingly reported an inverse relation and protective role of height regarding urothelial carcinoma; since height depends both on genetic and environmental effects, authors implied that this observation would be explained by poor nutrition during early life, which potentially elevates bladder cancer incidence [33]. Due to conflicting results, further studies are indicated to clarify this aspect.

To the best of our knowledge this is the first meta-analysis studying waist circumference effect on bladder cancer risk. There was an increased risk by 18% for males with increased waist circumference, especially when > 100 cm. The mechanisms proposed pertain to enhanced insulin and IGF-1 action and adipokine pathophysiology [64]. For women, after analysis of 2 arms, no significant difference was noted. Once again, additional studies are needed to investigate this association.

One of the key strengths of this meta-analysis is the inclusion of prospective cohort studies, with large sample sizes and long-term follow-up in most cases. In conjunction with analyzing the largest number of studies, it can provide an accurate estimate of the association between various anthropometric characteristics with bladder cancer

incidence. Heterogeneity was assessed via a large number of subgroup analyses, which showed in general consistent results. The low probability of publication bias is another strength of this systematic review.

Our study however suffers from some limitations. Including studies only in English is a limitation, but since we included the large number of studies when compared to previous reviews, the potential is attenuated. Of course, even though most studies adjusted their model for a number of confounders, the risk of residual confounding is never eliminated, especially in non-randomized studies. Various assessments of obesity and possibility of BMI fluctuation through time is also a matter of concern. Finally, we have chosen not to perform a dose response analysis of BMI and we adhered to the standard classifications of overweight and obese status, to avoid effects of approximation and stay as close to the published data as possible.

In conclusion, our meta-analysis detected an increased risk of bladder cancer in overweight males, obese males and females and males with central obesity. The effect was more pronounced in men older than 50 years, while height did not seem to be a risk factor. Taking into consideration the low number of studies regarding waist circumference, this could be an area of future research.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

References

1. Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol and Nephrol (Suppl)* 2008;218:79-84.
2. Ploeg M, Aben KKH, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009;27:289-93.
3. Botteman MF, Pashos CL, Redaelli A, Laskin B, Hauser R. The health economics of bladder cancer: a comprehensive review of the published literature. *Pharmacoeconomics* 2003;21:1315-30.
4. Cooksley CD, Avritscher EB, Grossman HB et al. Clinical model of cost of bladder cancer in the elderly. *Urology* 2008;71:519-25.
5. Schultzel M, Saltzstein SL, Downs TM, Shimasaki S, Sanders C, Sadler GR. Late age (85 years or older) peak incidence of bladder cancer. *J Urol* 2008;179:1302-5; discussion 5-6.
6. Delclos GL, Lerner SP. Occupational risk factors. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2008;218:58-65.

7. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2008;218:64-78.
8. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupat Environ Med* 2010;67:351-8.
9. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000;89:630-9.
10. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environm Geochem Health*. 2009;31(Suppl 1):189-200.
11. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2008;218:85-8.
12. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2006;49:2819-23.
13. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2008;218:25-36.
14. Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
15. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
16. Kanabrocki EL, Case LF, Fields T et al. Manganese and copper levels in human urine. *Journal of nuclear medicine : official publication, Soc Nuclear Med* 1965;6:780-91.
17. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng XY. Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:3117-21.
18. Sun JW, Zhao LG, Yang Y, Ma X, Wang YY, Xiang YB. Obesity and risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One*. 2015;10:e0119313.
19. Zhao L, Tian X, Duan X, Ye Y, Sun M, Huang J. Association of body mass index with bladder cancer risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 2017;8:33990-4000.
20. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I et al. Anthropometric characteristics, physical activity and risk of hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2019;145:347-59.
21. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 2009;62:e1-34.
22. Berlin JA, Longnecker MP, Greenland S. Meta-analysis of epidemiologic dose-response data. *Epidemiology* 1993;4:218-28.
23. Higgins JPT GS. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration.; 2011. Available from: www.cochrane-handbook.org.
24. GA Wells BS, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses 2016. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
25. Jee SH, Yun JE, Park EJ et al. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123:1892-6.
26. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea National Health Insurance Corporation Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4742-54.
27. Lee KR, Seo MH, Do Han K, Jung J, Hwang IC. Waist circumference and risk of 23 site-specific cancers: a population-based cohort study of Korean adults. *Br J Cancer* 2018;119:1018-27.
28. Choi JB, Kim JH, Hong SH, Han KD, Ha US. Association of body mass index with bladder cancer risk in men depends on abdominal obesity. *World J Urol* 2019;37:2393-400.
29. Roswall N, Freisling H, Bueno-de-Mesquita HB et al. Anthropometric measures and bladder cancer risk: a prospective study in the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014;135:2918-29.
30. Koebnick C, Michaud D, Moore SC et al. Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:1214-21.
31. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Br Med J* 2007;335:1134.
32. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Diabetes mellitus, body size and bladder cancer risk in a prospective study of Swedish men. *Eur J Cancer* 2008;44:2655-60.
33. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Michaud DS. Prospective study of body mass index, height, physical activity and incidence of bladder cancer in US men and women. *Int J Cancer* 2007;120:140-6.
34. Cantwell MM, Lacey JV, Jr., Schairer C, Schatzkin A, Michaud DS. Reproductive factors, exogenous hormone use and bladder cancer risk in a prospective study. *Int J Cancer* 2006;119:2398-401.
35. Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF, Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006;17:901-9.
36. Rapp K, Schroeder J, Klenk J et al. Obesity and incidence of cancer: a large cohort study of over 145,000 adults in Austria. *Br J Cancer* 2005;93:1062-7.
37. Tripathi A, Folsom AR, Anderson KE. Risk factors for urinary bladder carcinoma in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002;95:2316-23.
38. Andreotti G, Hou L, Beane Freeman LE et al. Body mass index, agricultural pesticide use, and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Cancer Causes Control* 2010;21:1759-75.

39. Choi YJ, Lee DH, Han KD et al. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of 22,809,722 Korean adults. *Br J Cancer* 2019;120:668-74.
40. Samanic C, Gridley G, Chow WH et al. Obesity and cancer risk among white and black United States veterans. *Cancer Causes Control* 2004;15:35-43.
41. Leiba A, Kark JD, Afek A et al. Overweight in adolescence is related to increased risk of future urothelial cancer. *Obesity* 2012;20:2445-50.
42. Laaksonen MA, MacInnis RJ, Canfell K, Giles GG, Hull P, Shaw JE, et al. The future burden of kidney and bladder cancers preventable by behavior modification in Australia: A pooled cohort study. *Int Journal of Cancer* 2020;146(3):874-83.
43. Kabat GC, Kim MY, Hollenbeck AR, Rohan TE. Attained height, sex, and risk of cancer at different anatomic sites in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Causes Control* 2014;25:1697-706.
44. Haggstrom C, Stocks T, Rapp K et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project. *Int J Cancer* 2011;128:1890-8.
45. Song X, Pukkala E, Dyba T et al. Body mass index and cancer incidence: the FINRISK study. *Eur J Epidemiol* 2014;29:477-87.
46. Wolk A, Gridley G, Svensson M et al. A prospective study of obesity and cancer risk. *Cancer Causes Control* 2001;12:13-21.
47. Kabat GC, Heo M, Kamensky V, Miller AB, Rohan TE. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. *Int J Cancer* 2013;132:1125-32.
48. Kabat GC, Anderson ML, Heo M et al. Adult stature and risk of cancer at different anatomic sites in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2013;22:1353-63.
49. Green J, Cairns BJ, Casabonne D et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011;12:785-94.
50. Albanes D, Jones DY, Schatzkin A, Micozzi MS, Taylor PR. Adult Stature and Risk of Cancer. *Cancer Res* 1988;48:1658-62.
51. Wren S, Haggstrom C, Ulmer H et al. Pooled cohort study on height and risk of cancer and cancer death. *Cancer Causes Control* 2014;25:151-9.
52. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol* 2006;163:236-44.
53. Scosyrev E, Noyes K, Feng C, Messing E. Sex and racial differences in bladder cancer presentation and mortality in the US. *Cancer* 2009;115:68-74.
54. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L et al. Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodynam* 1995;14:87-96.
55. Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. Accuracy of self-reported waist and hip measurements in 4492 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr* 2004;7:723-7.
56. Connor Gorber S, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Rev* 2007;8:307-26.
57. Zhao H, Grossman HB, Spitz MR et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk. *J Urol* 2003;169:714-7.
58. Montella M, Di Maso M, Crispo A et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:720.
59. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997;272:19633-6.
60. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R et al. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem* 2008;105:956-64.
61. Hilmy M, Bartlett JM, Underwood MA, McMillan DC. The relationship between the systemic inflammatory response and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 2005;92:625-7.
62. Andrews B, Shariat SF, Kim JH et al. Preoperative plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor predict disease recurrence and survival of patients with bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1475-81.
63. Albanes D, Winick M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? *J Natl Cancer Inst* 1988;80:772-4.
64. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Rev Cancer* 2011;11:886-95.

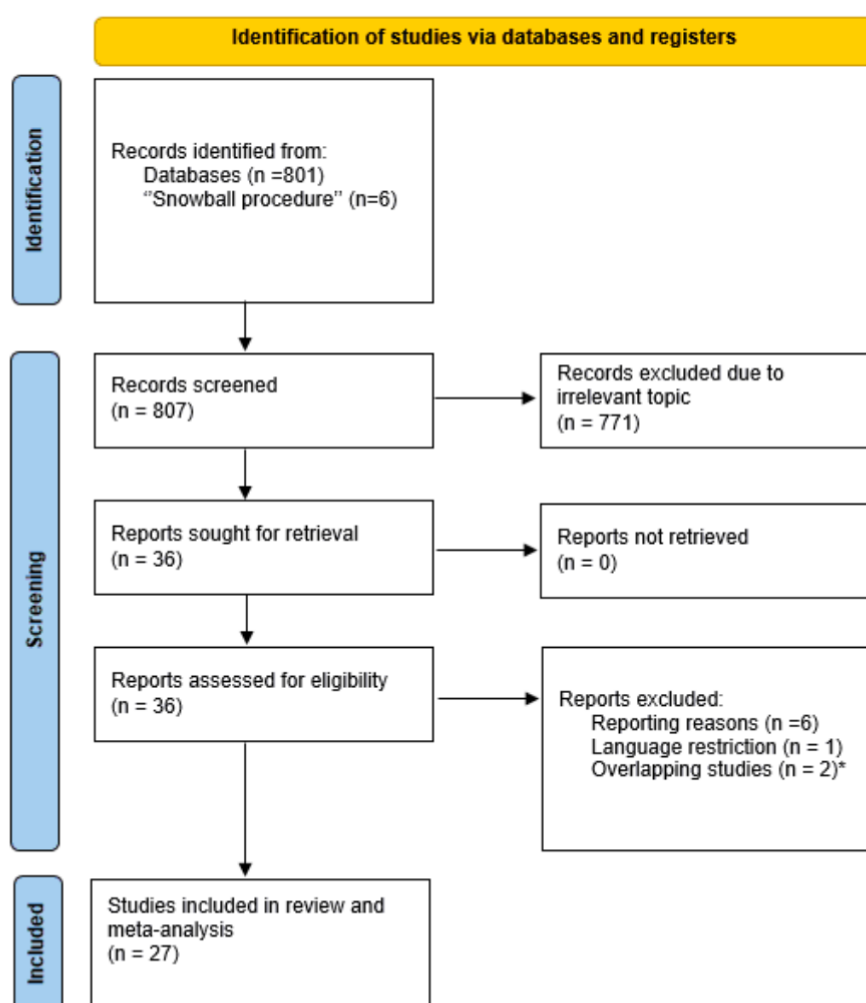
Supplemental Table 1. Evaluation of the eligible studies with Newcastle-Ottawa scale

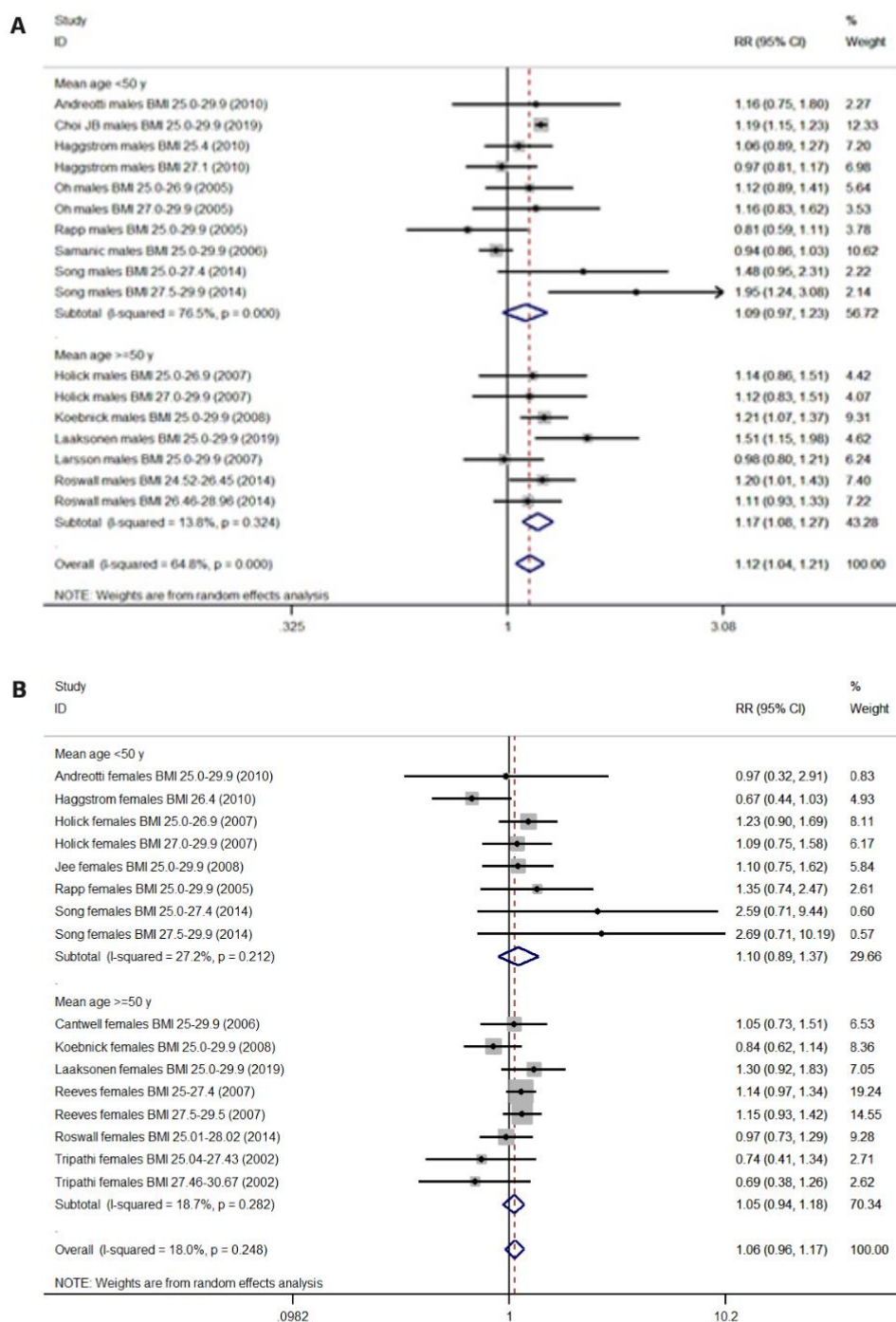
Study ID	Selection			Comparability			Outcome		
	Representativeness	Selection of non-exposed	Ascertainment of exposure	Outcome not present at start	Comparability on age	Comparability on other risk factors	Assessment of outcome	Long enough follow-up (median ≥ 10 years)	Adequacy (completeness) of follow-up (≥ 85% response rate)
Albanes (1988)	-	*	*	*	*	*	*	*	-
Andreotti (2019)	*	*	-	*	*	*	-	-	*
Cantwell (2006)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Choi JB (2019)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Choi YJ (2019)	*	*	*	*	*	*	-	-	-
Green (2011)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Haggstrom (2010)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Holick (2007)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Jee (2008)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Kabat (2012)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Kabat (2013)	*	*	*	*	*	*	-	-	-
Kabat (2014)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Koebnick (2008)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Laaksonen (2019)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Larsson (2007)	-	*	-	*	*	*	*	*	*
Leiba (2012)	-	*	*	*	*	*	*	*	*
Oh (2005)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Rapp (2005)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Reeves (2007)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Roswall (2014)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Samanic (2006)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Samanic (2004)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Song (2014)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Teleka (2018)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Tripathi (2002)	*	*	-	*	*	*	*	*	*
Wlren (2013)	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Wolk (2001)	*	*	*	*	*	*	*	*	*

JBUON 2021; 26(3): 1051

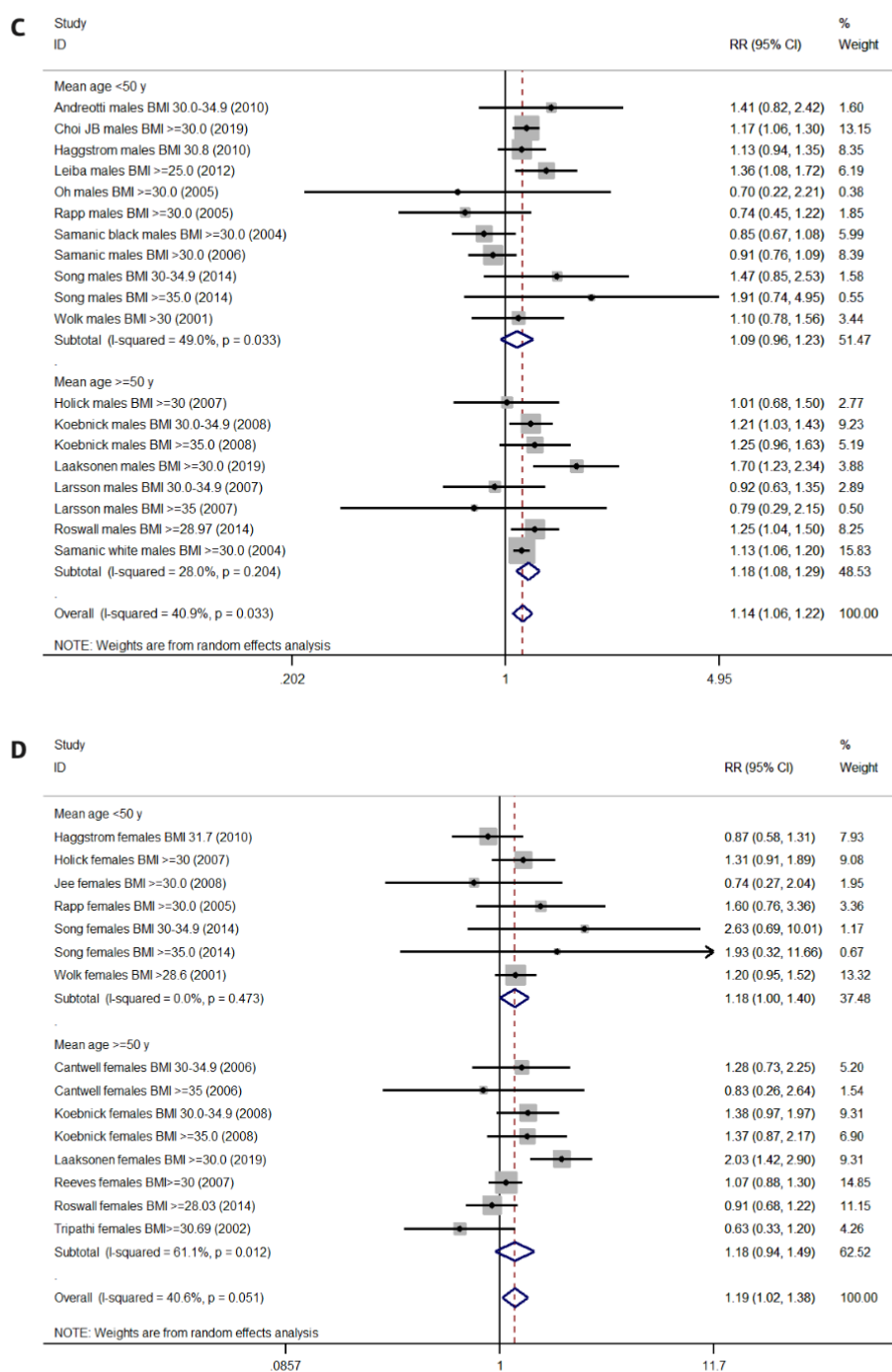
Supplemental Table 2. Publication bias assessment by Egger's test

Outcome	Egger's test p value
Men overweight	0.557
Men obese	0.917
Women overweight	0.864
Women obese	0.708

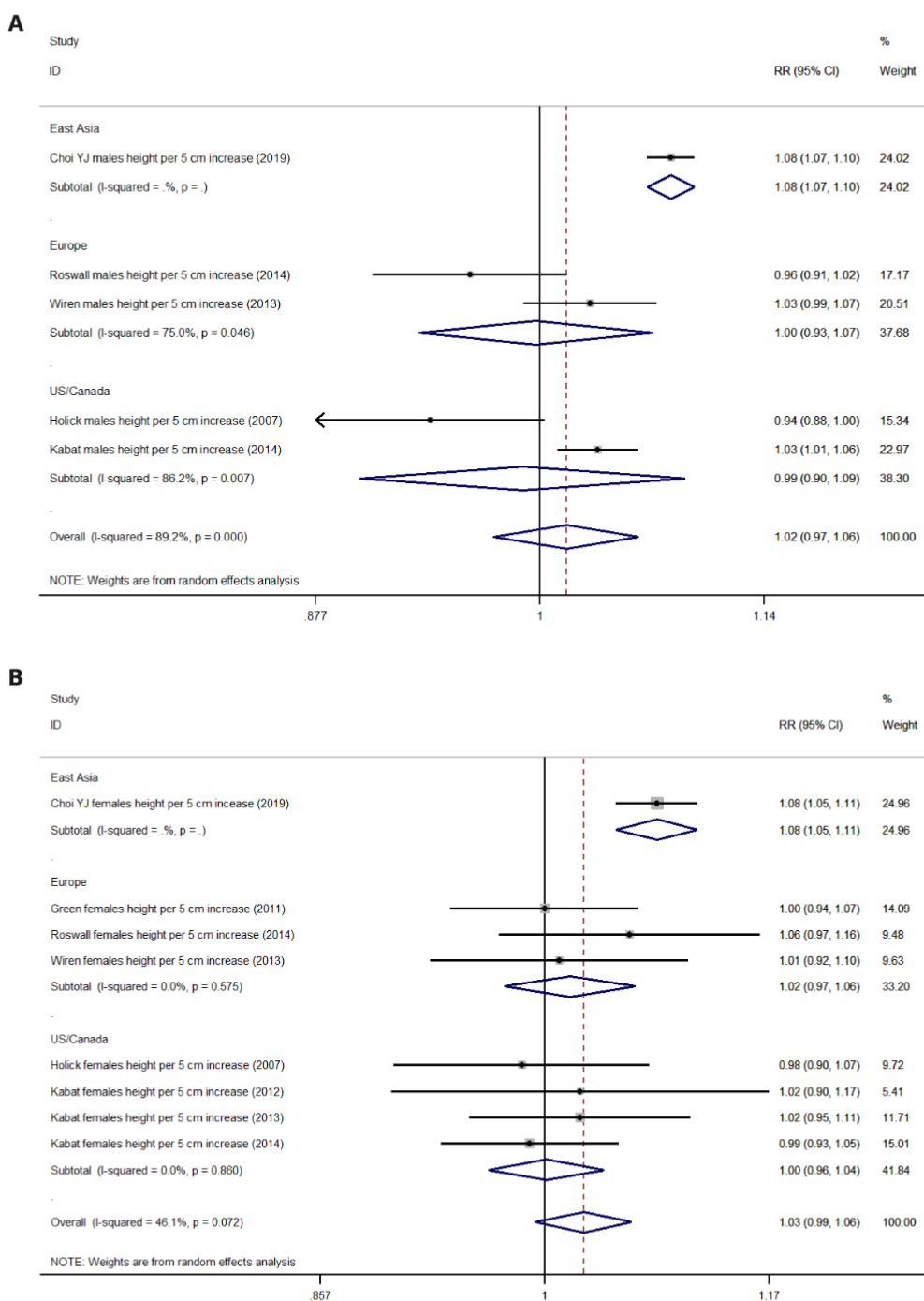
**Supplemental Figure 1.** Flow diagram for study selection. *The male arm in the study by Jee (2008) et al. was excluded due to overlap with the study by Oh et al. that spanned a longer time period (1992-2001 vs. 1992-1995) *The male arm in the study by Lee et al (2018) was excluded due to overlap with the study by Choi J.B. et al that spanned the same time period (2009-2015).



Supplemental Figure 2. A: Forest plot of subgroup analysis, by age in overweight males. B: Forest plot of subgroup analysis, by age in overweight females.



Supplemental Figure 2. C: Forest plot of subgroup analysis, by age in obese males. **D:** Forest plot of subgroup analysis, by age in obese females



Supplemental Figure 3. A: Forest plot for height increase per 5 cm in males. **B:** Forest plot for height increase per 5 cm in females.



Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Dimitra Xenou, Lazaros Tzelves, Evangelos Terpos, Kimon Stamatelopoulos, Theodoros N. Sergentanis & Theodora Psaltopoulou

To cite this article: Dimitra Xenou, Lazaros Tzelves, Evangelos Terpos, Kimon Stamatelopoulos, Theodoros N. Sergentanis & Theodora Psaltopoulou (2022) Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies, *Nutrition and Cancer*, 74:6, 2003-2016, DOI: [10.1080/01635581.2021.1985146](https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1985146)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1985146>



[View supplementary material](#)



Published online: 02 Nov 2021.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 157



[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)



Citing articles: 1 [View citing articles](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=hnuc20>



Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Dimitra Xenou^a, Lazaros Tzelves^b, Evangelos Terpos^a , Kimon Stamatelopoulos^a, Theodoros N. Sergentanis^a  and Theodora Psaltopoulou^a 

^aDepartment of Clinical Therapeutics, “Alexandra” Hospital, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece; ^b2nd Department of Urology, Sismanoglio Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

ABSTRACT

We examined the association between fruit/vegetable consumption and bladder cancer (BC) risk in a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies stratifying results by gender, smoking status and geographical region. Eligible studies were sought in MEDLINE and EMBASE up to April 20, 2020. Random-effects (DerSimonian-Laird) models were implemented for the calculation of pooled relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CI). Fifteen eligible studies were identified (1,993,881 subjects, 11,097 BC cases). Vegetable consumption (pooled RR = 0.95, 95% CI: 0.87–1.04, $n=10$) as well as combined fruit/vegetable consumption was not associated with BC risk. Regarding fruit intake, the overall protective trend did not reach significance (pooled RR = 0.91, 95%CI: 0.81–1.02, $n=11$); we found however a significant association in East Asians. A trend toward a protective association with citrus fruit consumption was also noted (pooled RR = 0.83, 95%CI: 0.69–1.01, $n=6$), once again with a significant effect in East Asians. Moreover, no association was found regarding the subgroups of leafy vegetables, dark green vegetables, and berries. Single studies pointed to a reduced BC risk in never smoking males consuming cruciferous vegetables and East Asians consuming yellow vegetables. In conclusion, our study reveals possible protective effects; larger studies are needed to investigate the emerging trends.

ARTICLE HISTORY

Received 21 July 2020
Accepted 20 September 2021



Introduction

Bladder Cancer (BC) is the ninth most common cancer worldwide (1, 2), the seventh most commonly diagnosed malignancy concerning males and the eleventh one, when it comes to both genders (3). Gender represents a major risk factor for BC; according to the GLOBOCAN database, about 430,000 new BC cases and 165,000 deaths due to BC have occurred worldwide in 2012, with 75% of total cases occurring in men (3). Tobacco smoking has been recognized as the most important risk factor for BC and is estimated to be responsible for 50% of tumors, conferring a 2.2- and 4.4-fold risk increase in former and current tobacco smokers, respectively (4), due to carcinogenic effect of aromatic amines and other substances (5).


High fruit and vegetable intake has been associated with reduced cancer incidence in mouth, pharynx, esophagus, lung, stomach, and colon and rectum and

possibly in the larynx, pancreas and breast (6). A previous meta-analysis by Xu et al. in 2015 (7) in prospective studies suggested no association between fruit intake, vegetable intake, combined fruit/vegetable intake and risk of BC. The effect of cruciferous vegetables on BC prevention is inconsistent whereas it was found that green leafy vegetables may be associated with reduced risk of BC (8). Nevertheless, various prospective cohort studies have been published during the last five years on this debated topic.

The aim of this systematic review and meta-analysis is to examine potential associations between consumption of fruits and vegetables, as well as fruit and vegetable subgroups and BC risk, based on prospective cohort studies, stratifying results by gender, smoking status and geographical region.

CONTACT Theodora Psaltopoulou  tpsaltop@med.uoa.gr  Department of Clinical Therapeutics, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, 80, Vas Sofias Ave, Athens 115 28, Greece.

^aThe two senior authors contributed equally to this manuscript.

 Supplemental data for this article is available online at <https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1985146>.

© 2021 Taylor & Francis Group, LLC

Materials and Methods

Search Algorithm and Eligibility of Studies

This systematic review and meta-analysis was conducted in line with the principles of the Preferred Reporting Items of the Systemic Review and Meta-analyses (PRISMA) guidelines (9). The following databases were examined: MEDLINE and EMBASE. The search of eligible studies was restricted to English language and up to April 20, 2020. The algorithm used for literature searching was: (vegetables OR vegetable OR fruits OR fruit) AND (urothelial OR bladder) AND (neoplasms OR neoplasm OR cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR neoplasia) AND (prospective OR prospectively OR follow-up OR “followed up” OR cohort OR cohorts OR longitudinal). Studies were reviewed by title, abstract with the most relevant being reviewed fully. Eligible studies were independently identified by two authors (D.X. and L.T.); disagreements were resolved after consensus with a third author (T.N.S.).

Only prospective cohort studies examining the association between fruit or vegetable consumption and risk of BC were considered eligible, while case-control studies, comments and conference abstracts were excluded. Reference lists of included studies as well as previous meta-analyses were screened with the “snowball” procedure to retrieve further eligible studies. In case of overlapping study populations, only the study with the larger sample for the same outcome was retained.

Details about data extraction, statistical analysis and assessment of risk of bias are shown in the Supplemental methods file.

Results

Selection of Studies

Supplemental Figure 1 presents the flow chart which depicts the selection process of eligible studies. Ultimately, 15 studies were eligible for inclusion (11,097 cases of BC in a total cohort of 1,993,881 subjects).

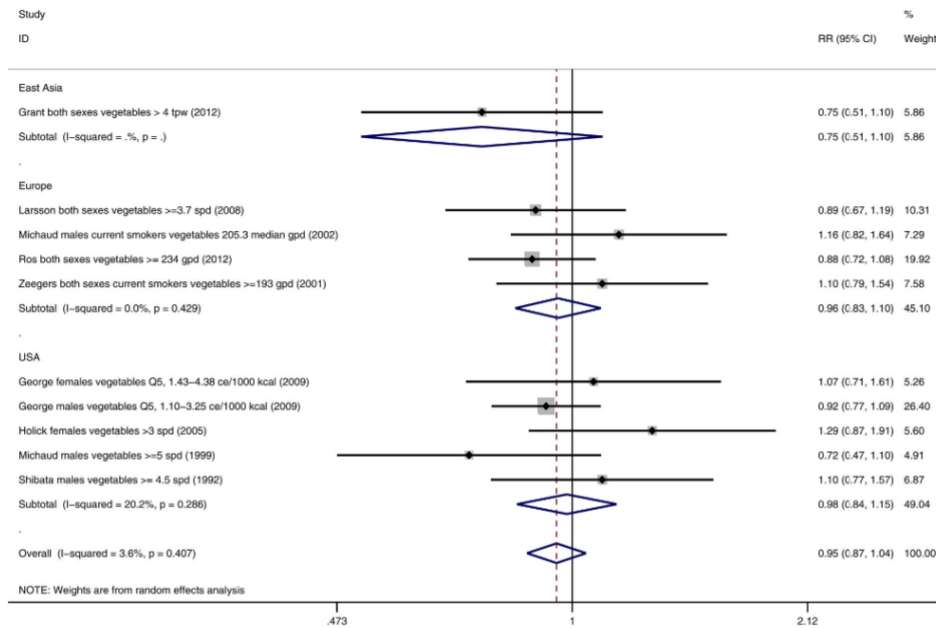


Figure 1. Forest plot describing the association between vegetable consumption and risk of bladder cancer. The subanalyses by geographical region are presented.

Details about the selection of studies are presented in the Supplemental Results file. Characteristics of included studies and definition of vegetable/fruit subgroups are shown in Supplemental Tables 1 and 2, respectively.

Vegetables

The synthesis of studies (16, 22, 24–30), reported no overall association between total vegetable intake and BC risk (pooled RR= 0.95, 95% CI: 0.87–1.04), as shown in Figure 1. No significant publication bias was detected ($p=0.419$, Egger's test).

No association was found in males, females and both sexes (when evaluated jointly, (Supplemental Figures 2a–2n). After smoking status stratification, a non-significant trend toward an inverse association between vegetable intake and risk of BC was observed in all subjects of *any smoking status* (pooled RR = 0.92, 95% CI: 0.84–1.02, $p=0.11$) (Supplemental Figure 2d) and a borderline trend when both sexes were evaluated jointly (pooled RR= 0.86, 95% CI: 0.74–1.00, $p=0.05$, Supplemental Figures 2g). No association was detected between vegetable intake and BC risk in all analyses concerning current, never and past smokers. Relevant results have been summarized in Table 1.

Fruits

The overall protective trend did not reach significance in the synthesis of eleven eligible studies (21, 24–32) (pooled RR = 0.91, 95%CI: 0.81–1.02, $p=0.11$), whereas the subgroup analysis in East Asians showed a statistically significant protective effect of fruit intake against BC risk (pooled RR= 0.74, 95% CI: 0.56–0.97, Figure 2a). No significant publication bias was detected in the overall analysis ($p=0.803$, Egger's test).

Subgroup analyses are shown in Supplemental Figures 3a–3m and Table 2. Regarding *any smoking status* analysis, the synthesis of eligible studies (21, 24, 25, 27–32) pointed to a marginally inverse association (pooled RR= 0.89, 95% CI: 0.79–1.01, $p=0.11$, Supplemental Figures 3d), once again with a significant effect in East Asians. Subgroup analyses in males and females did not yield significant associations (Supplemental Figures 3e, 3f). Similarly, null associations were found in the small pool of studies examining exclusively current, past and never smokers (Supplemental Figures 3g–3n).

Fruits and Vegetables Combined

The synthesis of seven eligible studies (17, 22, 25, 26, 28–30) yielded a null association between combined fruit/vegetable intake and BC risk (pooled RR= 0.93, 95% CI: 0.81–1.07, Figure 2b). Non-significant associations were similarly documented in males, females, both sexes jointly assessed, (Supplemental Figures 4a–4g), current, past and never smokers (Supplemental Figures 4h–4n). All results have been resumed in Table 3.

Cruciferous Vegetables

Pooled analysis of the six studies (25, 26, 28, 29, 33), concerning the association between cruciferous vegetables and the BC risk in all subjects, did not reveal a significant association (pooled RR = 0.86, 95% CI: 0.68–1.08, (Figure 4).

Detailed results have been summarized in Table 4 and Supplemental Figures 5a–5m. Accordingly, no association was observed in males, females and in studies of joint assessment. After smoking status stratification, Michaud et al. (1999) (29) indicated a protective effect of cruciferous vegetables against BC confined to never smoking males (RR= 0.26, 95% CI: 0.10–0.66, Supplemental Figures 5m).

Yellow Vegetables

All results regarding yellow vegetables have been summarized in Table 5 and Supplemental Figures 6a–c. Although the overall analysis indicated no significant association (Figure 5), the study by Nagano et al. (2000) (31) showed that the consumption of yellow vegetables had a protective effect in BC in East Asians (RR = 0.54, 95%CI: 0.31–0.96, Supplemental Figures 6c). No studies addressed separately current, past and never smokers.

Dark Green Vegetables

All results concerning dark green vegetables have been summarized in Supplemental Table 3 and Supplemental Figures 7a–7c. A non-significant association was detected in the overall synthesis of three studies (pooled RR = 0.84, 95% CI: 0.66–1.06), (Supplemental Figures 7a). Similarly, no associations were found subgroup analyses by gender; once again, no studies addressed separately current, past and never smokers.

Table 1. Results of the meta-analyses examining the association between vegetables and intake and risk of bladder cancer.

	Analysis on all subjects											
	Males					Females						
	n	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^b	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^b	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	Heterogeneity I ² -p		
Overall analysis												
All studies	10	0.95 (0.87-1.04)	3.6%, 0.407	6	0.94 (0.84-1.06)	0.0%, 0.559	4	0.86 (0.58-1.28)	63.9%, 0.021	4	0.90 (0.78-1.03)	0.0%, 0.517
East Asia	1	0.75 (0.51-1.10)	NC		No studies			No studies		1	0.75 (0.51-1.10)	NC
Europe	4	0.96 (0.83-1.10)	0.0%, 0.459	2	1.04 (0.83-1.31)	0.0%, 0.397	1	0.74 (0.47-1.16)	NC	3	0.92 (0.79-1.07)	0.0%, 0.518
USA	5	0.98 (0.84-1.04)	3.6%, 0.407	4	0.91 (0.80-1.04)	0.0%, 0.508	3	0.90 (0.53-1.53)	77.1%, 0.013		No studies	
No stratification about smoking status												
All studies	8	0.92 (0.84-1.02)	0.0%, 0.432	5	0.92 (0.82-1.04)	0.0%, 0.668	4	0.86 (0.58-1.28)	63.9%, 0.021	3	0.86 (0.74-1.00)	0.0%, 0.744
East Asia	1	0.75 (0.51-1.10)	NC		No studies			No studies		1	0.75 (0.51-1.10)	NC
Europe	2	0.88 (0.75-1.04)	0.0%, 0.950	1	0.95 (0.70-1.29)	NC	1	0.74 (0.47-1.16)	NC	2	0.88 (0.75-1.04)	0.0%, 0.950
USA	5	0.98 (0.84-1.15)	20.2%, 0.286	4	0.91 (0.80-1.04)	0.0%, 0.508	3	0.90 (0.53-1.53)	77.1%, 0.013		No studies	
Current smokers												
All studies	4	0.96 (0.72-1.28)	42.5%, 0.156	1	1.16 (0.82-1.64)	NC		No studies		3	0.85 (0.57-1.28)	32.0%, 0.152
Europe	3	1.05 (0.85-1.30)	0.0%, 0.512	1	1.10 (0.77-1.57)	NC		No studies		2	1.00 (0.76-1.30)	0.0%, 0.352
USA	1	0.43 (0.18-1.02)	NC		No studies			No studies		1	0.43 (0.18-1.02)	NC
Past smokers												
All studies	2	0.98 (0.74-1.30)	0.0%, 0.623		No studies			No studies		2	0.98 (0.74-1.30)	0.0%, 0.623
Europe	1	0.91 (0.60-1.37)	NC		No studies			No studies		1	0.91 (0.60-1.37)	NC
USA	1	1.05 (0.71-1.56)	NC		No studies			No studies		1	1.05 (0.71-1.56)	NC
Never smokers												
All studies	2	1.00 (0.68-1.47)	0.0%, 0.741		No studies			No studies		2	1.00 (0.68-1.47)	0.0%, 0.741
Europe	1	1.06 (0.62-1.80)	NC		No studies			No studies		1	1.06 (0.62-1.80)	NC
USA	1	0.93 (0.53-1.64)	NC		No studies			No studies		1	0.93 (0.53-1.64)	NC

CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on the "analysis on all subjects"); RR: relative risk.

Table 2. Results of the meta-analyses examining the association between fruit intake and risk of bladder cancer. Bold cells denote statistically significant associations.

	Analysis on all subjects				Males			Females			Studies evaluating jointly both sexes			
	n	RR (95%CI)	Heterogeneity		RR (95%CI)	n ^s	Heterogeneity		RR (95%CI)	n ^s	Heterogeneity		RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p
			I ² -p	p			I ² -p	p			I ² -p	p		
Overall analysis														
All studies	11	0.91 (0.81-1.02)	30.5%, 0.156	0.0%	0.93 (0.84-1.02)	7	0.0%	0.428	4	0.87 (0.59-1.28)	4	75.5%, 0.007	0.88 (0.79-0.98)	0.0%, 0.449
East Asia	2	0.74 (0.56-0.97)	0.0%, 0.363	NC	No studies	1	NC	NC	4	No studies	2	75.5%, 0.007	0.74 (0.56-0.97)	0.0%, 0.363
Europe	2	1.00 (0.79-1.25)	0.0%, 0.478	NC	1.10 (0.77-1.57)	1	NC	NC	1	No studies	1	NC	0.93 (0.69-1.25)	NC
Multi-regional	1	0.90 (0.79-1.02)	NC	NC	0.96 (0.83-1.12)	1	NC	NC	1	0.75 (0.58-0.96)	1	NC	0.90 (0.79-1.02)	NC
USA	6	0.94 (0.74-1.19)	50.2%, 0.074	5.6%	0.87 (0.75-1.01)	5	5.6%	0.375	3	0.93 (0.52-1.65)	1	NC	No studies	NC
No stratification about smoking status														
All studies	10	0.89 (0.79-1.01)	31.9%, 0.153	0.0%	0.91 (0.83-1.01)	6	0.0%	0.416	4	0.87 (0.59-1.28)	4	75.5%, 0.007	0.88 (0.79-0.98)	0.0%, 0.449
East Asia	2	0.74 (0.56-0.97)	0.0%, 0.363	NC	No studies	1	NC	NC	4	No studies	2	75.5%, 0.007	0.74 (0.56-0.97)	0.0%, 0.363
Europe	1	0.93 (0.69-1.25)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	0.75 (0.58-0.96)	1	NC	0.93 (0.69-1.25)	NC
Multi-regional	1	0.90 (0.79-1.02)	NC	NC	0.96 (0.83-1.12)	1	NC	NC	1	0.75 (0.58-0.96)	1	NC	0.90 (0.79-1.02)	NC
USA	6	0.94 (0.74-1.19)	50.2%, 0.074	5.6%	0.87 (0.75-1.01)	5	5.6%	0.375	2	0.93 (0.52-1.65)	1	81.1%, 0.005	No studies	NC
Current smokers														
All studies	3	0.92 (0.77-1.10)	0.0%, 0.508	NC	1.10 (0.77-1.57)	1	NC	NC	2	No studies	2	0.86 (0.70-1.06)	0.86 (0.70-1.06)	0.0%, 0.845
Europe	1	1.10 (0.77-1.57)	NC	NC	1.10 (0.77-1.57)	1	NC	NC	1	No studies	1	No studies	No studies	NC
Multi-regional	1	0.87 (0.70-1.08)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	0.87 (0.70-1.08)	0.87 (0.70-1.08)	NC
USA	1	0.81 (0.41-1.60)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	0.81 (0.41-1.60)	0.81 (0.41-1.60)	NC
Past smokers														
All studies	2	0.93 (0.77-1.11)	0.0%, 0.680	NC	No studies	2	0.0%	0.680	2	No studies	2	0.93 (0.77-1.11)	0.93 (0.77-1.11)	0.0%, 0.680
Multi-regional	1	0.91 (0.74-1.11)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	0.91 (0.74-1.11)	0.91 (0.74-1.11)	NC
USA	1	1.00 (0.67-1.49)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	1.00 (0.67-1.49)	1.00 (0.67-1.49)	NC
Never smokers														
All studies	2	0.93 (0.72-1.20)	0.0%, 1.000	NC	No studies	2	0.0%	1.000	2	No studies	2	0.93 (0.72-1.20)	0.93 (0.72-1.20)	0.0%, 1.000
Multi-regional	1	0.93 (0.70-1.23)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	0.93 (0.70-1.23)	0.93 (0.70-1.23)	NC
USA	1	0.93 (0.48-1.79)	NC	NC	No studies	1	NC	NC	1	No studies	1	0.93 (0.48-1.79)	0.93 (0.48-1.79)	NC

CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on the "analysis on all subjects"); RR: relative risk.

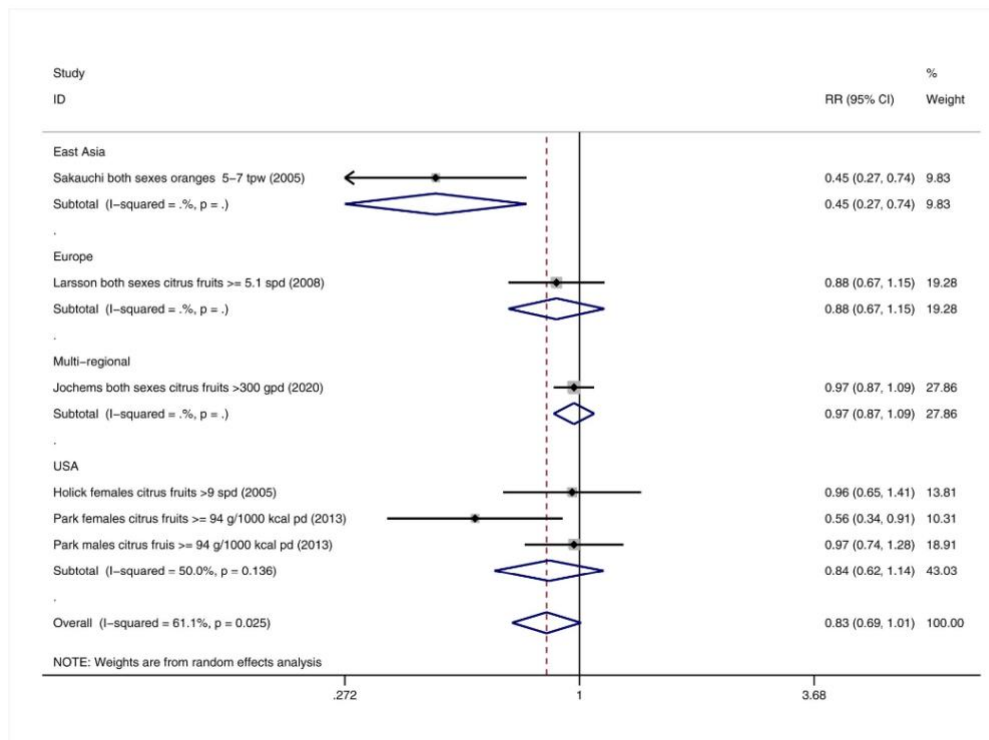


Figure 2. Forest plot describing the association between (a) fruit (b) combined fruit/vegetable consumption and risk of bladder cancer. The subanalyses by geographical region are presented.

Leafy Vegetables

The synthesis of five eligible studies (15, 16, 22, 25, 29) in the overall analysis resulted in a non-significant association between consumption of leafy vegetables and BC risk (pooled RR = 0.91, 95% CI: 0.80-1.04) (Supplemental Figures 8a, Supplemental Table 4). No associations were found in the analyses stratified by gender (Supplemental Figures 8b-8c) and smoking status (Supplemental Figures 8d-8h).

Citrus Fruits

In the overall analysis, the synthesis of six studies (15, 21, 25, 28, 33), resulted in a marginally protective association (pooled RR= 0.83, 95% CI: 0.69-1.01, $p=0.061$, Figure 3). No associations were found in subgroup analyses by gender (Supplemental Figures 9a-9c) or smoking (Supplemental Figures 9d-9i). All results regarding citrus fruits consumption and BC risk are depicted in Table 6.

Berries

No significant associations were revealed between consumption of berries and BC incidence, overall or at the analyses by gender or smoking status (Supplemental Table 5, Supplemental Figures 10a-10o).

Risk of Bias and Evaluation of the Quality of Studies

The evaluation of quality of studies has been performed with Newcastle-Ottawa scale along with justification per domain and study, as presented on Supplemental Figures 6a and 6b, respectively. The quality of the prospective cohort studies was mainly compromised by the non-representativeness because some studies (26, 28-30, 32) were based on specific populations along with the ascertainment of nutritional exposure which was mainly based on

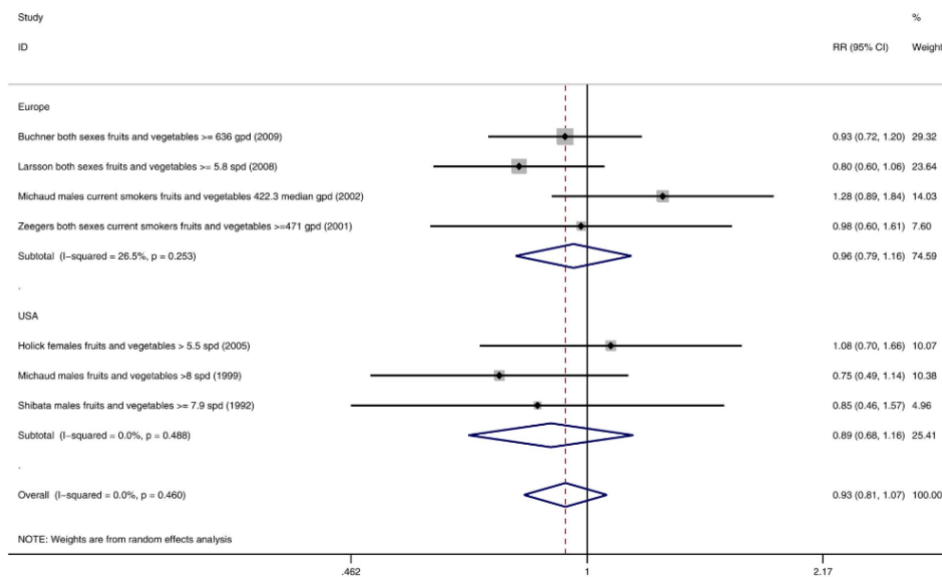


Figure 3. Forest plot describing the association between citrus fruit consumption and risk of bladder cancer. The subanalyses by geographical region are presented.

self-reporting questionnaires. However, all studies were characterized by a long enough follow-up period along with an adequate response rate of at least 85%.

Discussion

This systematic review and meta-analysis highlighted potentially protective effects of fruit and especially citrus fruit consumption in East Asians, although the respective trends pooling all ethnicities did not reach statistical significance. No associations with vegetable consumption was noted; however, single studies in relevant subgroup analyses pointed to potential protective effects in never smoking males consuming cruciferous vegetables and East Asians consuming yellow vegetables.

Our meta-analysis came to an agreement with the previous meta-analyses (7, 34, 35) regarding the non-significant inverse association between vegetables and bladder cancer risk; a larger number of eligible studies could provide additional precision in effect estimates.

Similarly to our findings, previous meta-analyses (7, 34, 35) reported no inverse association between combined fruit/vegetable intake and bladder cancer risk. In accordance with the remark by Vieira et al. (2015) (35) high heterogeneity was noted in the relevant analysis on females, as the study by Park et al. (2013) (33) found an inverse association in females but not in males.

Concerning fruit intake, a previous meta-analysis by Liu et al. (2015) (34) suggested a protective effect against bladder cancer risk in both case-control and cohort studies while the meta-analyses of Vieira et al. (2014) (35) and Xu et al. (2015) (7) found no inverse association. Our results highlighted the consumption of fruits playing a protective role against bladder cancer East Asians (24, 31). We detected especially a protective effect of citrus fruits; a previous meta-analysis by Liang et al. (36) similarly highlighted an inverse association regarding the comparison between the highest and the lowest citrus fruit intake in case-control studies but not in cohort studies (RR= 0.96, 95% CI: 0.87–1.07). Vieira et al. (2014) (35) conducted a further meta-analysis and their

Table 3. Results of the meta-analyses examining the association between fruits and vegetables (combined) and intake and risk of bladder cancer.

	Analysis on all subjects						Females						Males						Studies evaluating jointly both sexes						
	RR (95%CI)		I ² -p		Heterogeneity		RR (95%CI)		I ² -p		Heterogeneity		RR (95%CI)		I ² -p		Heterogeneity		RR (95%CI)		I ² -p		Heterogeneity		
	n	n ^a	n ^b	n ^c	n ^d	n ^e	n ^f	n ^g	n ^h	n ⁱ	n ^j	n ^k	n ^l	n ^m	n ⁿ	n ^o	n ^p	n ^q	n ^r	n ^s	n ^t	n ^u	n ^v	n ^w	
Overall analysis																									
All studies	7	0.93 (0.81-1.07)	0.0%, 0.460	5	0.94 (0.80-1.12)	5.8%, 0.374	3	0.67 (0.35-1.29)	84.3%, 0.002	3	0.88 (0.74-1.05)	0.0%, 0.666													
Europe	4	0.96 (0.79-1.16)	26.5%, 0.253	2	1.09 (0.82-1.44)	28.4%, 0.237	1	0.80 (0.51-1.25)	0.0%, 0.0	3	0.88 (0.74-1.05)	0.0%, 0.666													
USA	3	0.89 (0.68-1.16)	0.0%, 0.488	3	0.83 (0.66-1.04)	0.0%, 0.852	2	0.62 (0.20-1.86)	91.8%, 0.000		No studies														
No stratification about smoking status																									
All studies	5	0.88 (0.75-1.02)	0.0%, 0.723	4	0.87 (0.73-1.05)	0.0%, 0.833	3	0.67 (0.35-1.29)	84.3%, 0.002	2	0.87 (0.72-1.05)	0.0%, 0.433													
Europe	2	0.87 (0.72-1.05)	0.0%, 0.433	1	0.96 (0.70-1.31)	NC	1	0.80 (0.51-1.25)	NC	2	0.87 (0.72-1.05)	0.0%, 0.433													
USA	3	0.89 (0.68-1.16)	0.0%, 0.488	3	0.83 (0.66-1.04)	0.0%, 0.852	2	0.62 (0.20-1.86)	91.8%, 0.0		No studies														
Current smokers																									
All studies	4	1.02 (0.80-1.31)	11.1%, 0.337	1	1.28 (0.89-1.84)	NC		No studies		3	0.89 (0.66-1.20)	0.0%, 0.567													
Europe	3	1.08 (0.85-1.36)	0.0%, 0.454	1	1.28 (0.89-1.84)	NC		No studies		2	0.94 (0.69-1.29)	0.0%, 0.847													
USA	1	0.56 (0.22-1.41)	NC		No studies			No studies		1	0.56 (0.22-1.41)	NC													
Past smokers																									
All studies	2	1.05 (0.79-1.39)	0.0%, 0.894		No studies			No studies		2	1.05 (0.79-1.39)	0.0%, 0.894													
Europe	1	1.07 (0.72-1.59)	NC		No studies			No studies		1	1.07 (0.72-1.59)	NC													
USA	1	1.03 (0.69-1.53)	NC		No studies			No studies		1	1.03 (0.69-1.53)	NC													
Never smokers																									
All studies	2	0.76 (0.50-1.16)	0.0%, 0.813		No studies			No studies		2	0.76 (0.50-1.16)	0.0%, 0.813													
Europe	1	0.73 (0.42-1.27)	NC		No studies			No studies		1	0.73 (0.42-1.27)	NC													
USA	1	0.81 (0.42-1.57)	NC		No studies			No studies		1	0.81 (0.42-1.57)	NC													

CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on the "analysis on all subjects"); RR: relative risk.

Table 4. Results of the meta-analyses examining the association between cruciferous vegetables and intake and risk of bladder cancer.

	Analysis on all subjects						Males			Females			Studies evaluating jointly both sexes				
	n	RR (95%CI)		Heterogeneity		n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity		n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity		n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity	
		I ² -p	p	I ² -p	p			I ² -p	p			I ² -p	p				
Overall analysis																	
All studies	6	0.86 (0.68-1.08)	60.8%, 0.026	2	0.78 (0.50-1.22)	79.4%, 0.008	2	0.91 (0.59-1.41)	50.0%, 0.157	1	0.97 (0.74-1.27)	NC	1	0.97 (0.74-1.27)	NC		
Europe	2	1.04 (0.84-1.28)	0.0%, 0.432	1	1.15 (0.83-1.60)	71.8%, 0.059	2	No studies	50.0%, 0.157	1	No studies	NC	1	0.97 (0.74-1.27)	NC		
USA	4	0.76 (0.55-1.04)	62.9%, 0.044	2	0.64 (0.39-1.05)	71.8%, 0.059	2	0.91 (0.59-1.41)	50.0%, 0.157	1	No studies		1	No studies			
No stratification about smoking status																	
All studies	5	0.81 (0.63-1.04)	59.3%, 0.044	2	0.64 (0.39-1.05)	71.8%, 0.059	2	0.91 (0.59-1.41)	50.0%, 0.157	1	0.97 (0.74-1.27)	NC	1	0.97 (0.74-1.27)	NC		
Europe	1	0.97 (0.74-1.27)	NC	1	No studies	71.8%, 0.059	2	No studies	50.0%, 0.157	1	No studies	NC	1	0.97 (0.74-1.27)	NC		
USA	4	0.76 (0.55-1.04)	62.9%, 0.044	2	0.64 (0.39-1.05)	71.8%, 0.059	2	0.91 (0.59-1.41)	50.0%, 0.157	1	No studies		1	No studies			
Current smokers																	
All studies	2	1.12 (0.82-1.52)	0.0%, 0.599	2	1.12 (0.82-1.52)	0.0%, 0.599	2	No studies	0.0%, 0.599	2	No studies	NC	2	No studies	NC		
Europe	1	1.15 (0.83-1.60)	NC	1	1.15 (0.83-1.60)	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC		
USA	1	0.89 (0.36-2.19)	NC	1	0.89 (0.36-2.19)	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC		
Past smokers																	
All studies	1	0.70 (0.43-1.14)	NC	1	0.70 (0.43-1.14)	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC		
USA	1	0.70 (0.43-1.14)	NC	1	0.70 (0.43-1.14)	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC	1	No studies	NC		
Never smokers																	
All studies	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC		
USA	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC	1	0.26 (0.10-0.66)	NC		

CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on the "analysis on all subjects"); RR: relative risk.

Table 5. Results of the meta-analyses examining the association between yellow vegetables and intake and risk of bladder cancer. No studies reported separately on current, past and never smokers.

	Analysis on all subjects			Males			Females			Studies evaluating jointly both sexes		
	n	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p
Overall analysis†												
All studies	4	0.95 (0.71-1.26)	39.3%, 0.176	3	0.93 (0.75-1.14)	0.0%, 0.626	2	0.75 (0.32-1.79)	86.9%, 0.006	1	0.54 (0.31-0.96)	NC
East Asia	1	0.54 (0.31-0.96)	NC		No studies			No studies		1	0.54 (0.31-0.96)	NC
Europe		No studies			No studies			No studies			No studies	
Multi-regional		No studies			No studies			No studies			No studies	
USA	3	1.07 (0.84-1.37)	0.0%, 0.894	3	0.93 (0.75-1.14)	0.0%, 0.626	2	0.75 (0.32-1.79)	86.9%, 0.006		No studies	

†the overall analysis coincided with "no stratification about smoking status", because all eligible studies pertained to the latter category; CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on the "analysis on all subjects"); RR: relative risk.

Table 6. Results of the meta-analyses examining the association between citrus fruits and intake and risk of bladder cancer.

	Analysis on all subjects				Males		Females		Studies evaluating jointly both sexes			
	n	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	n ^s	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	RR (95%CI)	Heterogeneity I ² -p	
Overall analysis†												
All studies	6	0.83 (0.69-1.01)	61.1%, 0.025	2	1.00 (0.89-1.13)	0.0%, 0.795	3	0.82 (0.63-1.06)	39.2%, 0.193	3	0.80 (0.58-1.09)	76.9%, 0.013
East Asia	1	0.45 (0.27-0.74)	NC		No studies			No studies			0.45 (0.27-0.74)	NC
Europe	1	0.88 (0.67-1.15)	NC		No studies			No studies			0.88 (0.67-1.15)	NC
Multi-regional	1	0.97 (0.87-1.09)	NC	1	1.01 (0.88-1.15)	NC	1	0.88 (0.70-1.11)	NC	1	0.88 (0.67-1.15)	NC
USA	3	0.84 (0.62-1.14)	50.0%, 0.136	1	0.97 (0.74-1.28)	NC	2	0.75 (0.44-1.27)	65.6%, 0.088	1	0.97 (0.87-1.09)	NC
Current smokers												
All studies	1	0.91 (0.75-1.10)	NC		No studies			No studies			0.91 (0.75-1.10)	NC
East Asia		No studies			No studies			No studies			No studies	
Europe		No studies			No studies			No studies			No studies	
Multi-regional	1	0.91 (0.75-1.10)	NC		No studies			No studies			0.91 (0.75-1.10)	NC
USA		No studies			No studies			No studies			No studies	
Past smokers												
All studies	1	1.04 (0.86-1.25)	NC		No studies			No studies			1.04 (0.86-1.25)	NC
East Asia		No studies			No studies			No studies			No studies	
Europe		No studies			No studies			No studies			No studies	
Multi-regional	1	1.04 (0.86-1.25)	NC		No studies			No studies			1.04 (0.86-1.25)	NC
USA		No studies			No studies			No studies			No studies	
Never smokers												
All studies	1	0.95 (0.73-1.23)	NC		No studies			No studies			0.95 (0.73-1.23)	NC
East Asia		No studies			No studies			No studies			No studies	
Europe		No studies			No studies			No studies			No studies	
Multi-regional	1	0.95 (0.73-1.23)	NC		No studies			No studies			0.95 (0.73-1.23)	NC
USA		No studies			No studies			No studies			No studies	

†the meta-analysis on "no stratification about smoking status" coincided with the overall analysis, because the study by Jochems et al. (2020) presented data irrespectively of smoking status, in addition to analyses stratified by smoking; CI: confidence interval; NC: not calculable; n: number of studies; the numbers across rows do not sum to the "analysis on all subjects", because some studies presenting joint estimates on both sexes also provided estimates, separately for males and females (in that case only the joint estimate was retained on all subjects); RR: relative risk.

finding was similar to Liang et al (2014) (36). Regarding mechanisms, it has been suggested that vitamin C, a basic nutrient of citrus fruits, can have anticancer actions in the bladder by various pathways, including a malignancy-inhibiting shift in the transcriptome along with an increase 5-hydroxymethylcytosine levels (37). The explanation of the association being particularly evident in East Asians remains elusive; further studies are needed to validate this pattern, as it was based on two studies in the case of fruits (24, 31) or one study regarding citrus fruits (15).

This meta-analysis suggests a non-significant effect of leafy vegetables and berries in bladder cancer risk. Regarding green leafy vegetables the previous meta-analysis by Xu et al. (7) found that they were associated with reduced bladder cancer risk in a dose-response meta-analysis for every 0.2 serving increment. This difference should however be evaluated in caution because of the high variability in the classification of the kind of vegetables and fruits included in each subgroup. To our knowledge, there were only three studies stemming from two studies (30, 33) which examined this association between dark green vegetables and bladder cancer risk, with no significant pooled results. As far as berries are concerned, unfortunately the paucity of eligible studies constitutes a burden to reach firm conclusions.

This systematic review detected a protective effect of cruciferous vegetables in males, never smokers, against bladder cancer risk. However the finding should be considered with caution, as it has derived from only one study (29). Liu, et al. (2012) (34) included both case-control and cohort studies in their meta-analyses on cruciferous vegetable consumption and suggested a moderately reduced bladder cancer risk in case-control, but not in cohort studies. It has been found that cruciferous vegetables contain glucosinolates, which are hydrolyzed to isothiocyanates in the body leading to suppression of carcinogen activation and induction of detoxification through enzymes such as glutathione S-transferase and NAD(P)H:quinone reductase (38). The observed confinement of cruciferous vegetables' positive effect into never smokers, supported by a single study (29), should be confirmed by additional studies.

A possible protective association between yellow vegetable consumption and decreased risk of bladder cancer in East Asians also emerged in this systematic review, based on the study by Nagano et al. (2000) (31). Yellow vegetables, especially carrots, owe their benefits to vitamin A, carotenoids (carotenes, cryptoxanthins and xanthophylls), vitamin C, which have

anti-carcinogenic and anti-oxidant actions preventing oxidative DNA damage, deactivating reactive free radicals and repairing oxidant-induced injury (39–41). Carotenoids can also reduce cell proliferation and transformation, as well as enhance homeostasis and cell-cell communication increasing gap junctional communication between cells (42). At the epidemiological level, the beneficial role of carotenoids in bladder cancer risk has been confirmed by the latest meta-analysis (8), reporting an inverse association between circulating concentrations of α -carotene, β -carotene, lutein, zeaxanthin and bladder cancer risk. Vitamin A plays an important role in cell differentiation of bladder, while vitamin C helps against the formation of N-nitrosocompounds, which are potential human carcinogens and constitute basic components of tobacco (6). Further studies are therefore needed regarding yellow vegetables in bladder cancer.

This meta-analysis has several strengths. It included only prospective cohort studies avoiding the recall bias. In addition, the selected studies had a long follow-up and many subgroups which allowed to numerous subgroup analyses, documenting original associations by smoking status, gender and geographical regions. Moreover, all studies, except for one (24) that were synthesized in the combined analyses, provided estimates adjusted for smoking.

Among the limitations of this meta-analysis is the variability of definitions in the classification of vegetable subgroups, as well as the small number of eligible studies (less than 10) concerning berries, leafy vegetables, citrus fruits, cruciferous vegetables, dark green vegetables and yellow vegetables. The findings were based on self-report questionnaires, less reliable than interviews and thus more vulnerable to risk of bias. Also the assessment of dietary intake varied significantly across eligible studies; other studies used servings/day, others used grams per caloric intake (g/kcal) per day, cup equivalents per caloric intake and times per week, precluding any reliable transformation for a potential dose-response meta-analysis. Moreover, at the level of the systematic review, we reported results from single studies in specific populations, such as by ethnicity, to detect any emerging associations that should be verified in future studies and meta-analyses.

In conclusion, this systematic review and meta-analysis suggests that fruit and vegetable consumption does not show a significant protective effect in bladder cancer incidence, although in subgroup analyses, consumption of yellow vegetables and cruciferous vegetables seems to reduce the risk in East Asians and never smokers, respectively. However, the

data were extracted from self-reporting questionnaires with an innate reporting bias. The complexity of the classification of fruits and vegetables in subgroups, inherently affects the results. A larger number of future studies may provide further insight into the role of fruits and vegetables in bladder cancer prevention.

Disclosure Statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

The author(s) reported there is no funding associated with the work featured in this article.

ORCID

Evangelos Terpos  <http://orcid.org/0000-0001-5133-1422>
Theodoros N. Sergentanis  <http://orcid.org/0000-0002-9355-5528>
Theodora Psaltopoulou  <http://orcid.org/0000-0002-1404-9716>

References

- Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008;42:79–84. doi:10.1080/03008880802325309
- Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol.* 2009;27(3):289–293. doi:10.1007/s00345-009-0383-3
- International Agency of Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 v1.0; 2019, Dec. <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>.
- Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011;306(7):737–745. doi:10.1001/jama.2011.1142
- Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol.* 2013;63(2):234–241. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033
- Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition.* 1999;15(6):523–526. doi:10.1016/s0899-9007(99)00021-0
- Xu C, Zeng X-T, Liu T-Z, Zhang C, Yang Z-H, Li S, Chen X-Y. Fruits and vegetables intake and risk of bladder cancer: a PRISMA-compliant systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(17):e759. doi:10.1097/MD.0000000000000759
- Wu S, Liu Y, Michalek JE, Mesa RA, Parma DL, Rodriguez R, Mansour AM, Svatek R, Tucker TC, Ramirez AG, et al. Carotenoid Intake and circulating carotenoids are inversely associated with the risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Adv Nutr.* 2020;11(3):630–643. doi:10.1093/advances/nmz120
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):e1–e34. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
- Wells GA. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses; 2016. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Ohno Y, Tamakoshi A, Group JS. Japan collaborative cohort study for evaluation of cancer risk sponsored by monbusho (JACC study). *J Epidemiol.* 2001;11(4):144–150. doi:10.2188/jea.11.144
- Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. 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.* 2014;100(Suppl 1):394S–398S. doi:10.3945/ajcn.113.071357
- Sakauchi F, Mori M, Washio M, Watanabe Y, Ozasa K, Hayashi K, Miki T, Nakao M, Mikami K, Ito Y, et al. Dietary habits and risk of urothelial cancer death in a large-scale cohort study (JACC Study) in Japan. *Nutr Cancer.* 2004;50(1):33–39. doi:10.1207/s15327914nc5001_5
- Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Kampman E, Büchner FL, Aben KKH, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Clavel-Chapelon F, et al. 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.* 2012;48(17):3267–3277. doi:10.1016/j.ejca.2012.05.026
- Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Ros MM, Kampman E, Egevad L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Roswall N, Clavel-Chapelon F, et al. Consumption of vegetables and fruit and the risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2009;125(11):2643–2651. doi:10.1002/ijc.24582
- Li W-Q, Kuriyama S, Li Q, Nagai M, Hozawa A, Nishino Y, Tsuji I. Citrus consumption and cancer incidence: the Ohsaki cohort study. *Int J Cancer.* 2010;127(8):1913–1922. doi:10.1002/ijc.25203
- Jochems SHJ, Reulen RC, van Osch FHM, Witlox WJA, Goossens ME, et al. Fruit consumption and the risk of bladder cancer: a pooled analysis by the Bladder Cancer Epidemiology and Nutritional Determinants Study. *Int J Cancer.* 2020;147(8):2091–2100. doi:10.1002/ijc.33008
- Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Consumption of vegetables and fruits and urothelial cancer incidence: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(11):1121–1128.

19. Grant EJ, Ozasa K, Preston DL, Suyama A, Shimizu Y, Sakata R, Sugiyama H, Pham T-M, Cologne J, Yamada M, et al. Effects of radiation and lifestyle factors on risks of urothelial carcinoma in the Life Span Study of atomic bomb survivors. *Radiat Res.* 2012;178(1):86–98. doi:10.1667/rr2841.1
20. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(9):2519–2522. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0407
21. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. 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.* 2002;87(9):960–965. doi:10.1038/sj.bjc.6600604
22. George SM, Park Y, Leitzmann MF, Freedman ND, Dowling EC, Reedy J, Schatzkin A, Hollenbeck A, Subar AF. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):347–353. doi:10.3945/ajcn.2008.26722
23. Holick CN, De Vivo I, Feskanich D, Giovannucci E, Stampfer M, Michaud DS. Intake of fruits and vegetables, carotenoids, folate, and vitamins A, C, E and risk of bladder cancer among women (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16(10):1135–1145. doi:10.1007/s10552-005-0337-z
24. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(7):605–613. doi:10.1093/jnci/91.7.605
25. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly: a prospective study. *Br J Cancer.* 1992;66(4):673–679. doi:10.1038/bjc.1992.336
26. Nagano J, Kono S, Preston DL, Moriwaki H, Sharp GB, Koyama K, Mabuchi K. Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int J Cancer.* 2000;86(1):132–138. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(20000401)86:1<132::AID-IJC21>3.0.CO;2-M
27. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of diet, smoking, and lower urinary tract cancer. *Ann Epidemiol.* 1993;3(3):211–216. doi:10.1016/1047-2797(93)90021-U
28. Park S-Y, Ollberding NJ, Woolcott CG, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of bladder cancer among women in the Multiethnic Cohort Study. *J Nutr.* 2013;143(8):1283–1292. doi:10.3945/jn.113.174920
29. Liu H, Wang X-C, Hu G-H, Guo Z-F, Lai P, Xu L, Huang T-B, Xu Y-F. Fruit and vegetable consumption and risk of bladder cancer: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(6):508–516. doi:10.1097/CEJ.0000000000000119
30. Vieira AR, Vingeliene S, Chan DSM, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2015;4(1):136–146. doi:10.1002/cam4.327
31. Liang S, Lv G, Chen W, Jiang J, Wang J. Citrus fruit intake and bladder cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(7):893–898. doi:10.3109/09637486.2014.917151
32. Peng D, Ge G, Gong Y, Zhan Y, He S, Guan B, Li Y, Xu Z, Hao H, He Z, et al. Vitamin C increases 5-hydroxymethylcytosine level and inhibits the growth of bladder cancer. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):94. doi:10.1186/s13148-018-0527-7
33. Zhang Y, Talalay P. Anticarcinogenic activities of organic isothiocyanates: chemistry and mechanisms. *Cancer Res.* 1994;54(7 Suppl):1976s–1981s.
34. Castelao JE, Yuan J-M, Gago-Dominguez M, Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, Watson MA, Bell DA, Coetzee GA, Ross RK, et al. Carotenoids/vitamin C and smoking-related bladder cancer. *Int J Cancer.* 2004;110(3):417–423. doi:10.1002/ijc.20104
35. Chu YF, Sun J, Wu X, Liu RH. Antioxidant and anti-proliferative activities of common vegetables. *J Agric Food Chem.* 2002;50(23):6910–6916. doi:10.1021/jf020665f
36. Gibson A, Edgar JD, Neville CE, Gilchrist SE, McKinley MC, Patterson CC, Young IS, Woodside JV. Effect of fruit and vegetable consumption on immune function in older people: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1429–1436. doi:10.3945/ajcn.112.039057
37. Zhang LX, Cooney RV, Bertram JS. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. *Carcinogenesis.* 1991;12(11):2109–2114. doi:10.1093/carcin/12.11.2109

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU international*. 2006;97(2):301-5; discussion 5.
2. Datta SN, Allen GM, Evans R, Vaughton KC, Lucas MG. Urinary tract ultrasonography in the evaluation of haematuria--a report of over 1,000 cases. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2002;84(3):203-5.
3. Mishriki SF, Nabi G, Cohen NP. Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. *Urology*. 2008;71(1):13-6.
4. Chou R, Dana T. Screening adults for bladder cancer: a review of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Annals of internal medicine*. 2010;153(7):461-8.
5. Reynard J BS, Biers S. *Oxford Handbook of Urology*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2006.
6. Gontero P, Comperat E, Escrig D, Liedberg F, Mariappan P, Masson-Lecomte A, Mostafid AH, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), the 2023 update. 2023.
7. Villicana P, Whiting B, Goodison S, Rosser CJ. Urine-based assays for the detection of bladder cancer. *Biomark Med*. 2009;3(3):265-.
8. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO, et al. Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *The Journal of urology*. 2005;174(3):862-6; discussion 6.
9. Thomas JC, Dietrich MS, Trusler L, DeMarco RT, Pope Jct, Brock JW, 3rd, et al. Continent catheterizable channels and the timing of their complications. *The Journal of urology*. 2006;176(4 Pt 2):1816-20; discussion 20.
10. Pierce EH, Jr., Zickerman P, Leadbetter GW, Jr. Ureterosigmoidostomy and carcinoma of the colon. *Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons*. 1978;70:92-8.
11. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *European urology*. 2006;49(3):466-5; discussion 75-7.
12. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2186-90, quiz 435.
13. Morales A, Eiding D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *The Journal of urology*. 1976;116(2):180-3.
14. Brosman SA. Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *The Journal of urology*. 1982;128(1):27-30.
15. Sylvester RJ, van der MA, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *The Journal of urology*. 2002;168(5):1964-70.
16. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682-6; discussion 6-7.

17. Sylvester RJ, van der Meijden A, Witjes JA, Jakse G, Nonomura N, Cheng C, et al. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder. *Urology*. 2005;66(6 Suppl 1):90-107.
18. O'Donnell MA. Advances in the management of superficial bladder cancer. *Seminars in oncology*. 2007;34(2):85-97.
19. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World journal of urology*. 2006;24(3):296-304.
20. Advanced Bladder Cancer Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2003;361(9373):1927-34.
21. Hautmann RE, de Petriconi RC, Pfeiffer C, Volkmer BG. Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *European urology*. 2012;61(5):1039-47.
22. Eble JN WH, International AAO. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France: IARC Press; Oxford University Press (distributor); 2004.
23. Obermann EC, Junker K, Stoehr R, Dietmaier W, Zaak D, Schubert J, et al. Frequent genetic alterations in flat urothelial hyperplasias and concomitant papillary bladder cancer as detected by CGH, LOH, and FISH analyses. *The Journal of pathology*. 2003;199(1):50-7.
24. Zuk RJ, Rogers HS, Martin JE, Baithun SI. Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder. *J Clin Pathol*. 1988;41(12):1277-80.
25. Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Concomitant carcinoma in situ is a feature of aggressive disease in patients with organ-confined TCC at radical cystectomy. *European urology*. 2007;51(1):152-60.
26. Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, Hara I, Fujisawa M. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guerin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2008;15(4):309-13.
27. Amin MB MJ, Paner GP, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *European urology*. 2013;63 (1):16-35.
28. Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 2008(218):64-78.
29. Harling M, Schablon A, Schedlbauer G, Dulon M, Nienhaus A. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occupational and environmental medicine*. 2010;67(5):351-8.
30. Baena AV, Allam MF, Diaz-Molina C, Del Castillo AS, Abdel-Rahman AG, Navajas RF. Urinary bladder cancer and the petroleum industry: a quantitative review. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 2006;15(6):493-7.
31. Rahman MM, Ng JC, Naidu R. Chronic exposure of arsenic via drinking water and its adverse health impacts on humans. *Environmental geochemistry and health*. 2009;31 Suppl 1:189-200.
32. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 2008(218):85-8.
33. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000;89(3):630-9.

34. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer*. 2000;86(2):289-94.
35. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(14):2593-604.
36. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet (London, England)*. 2005;366(9486):649-59.
37. Zeegers MP, Tan FE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2001;30(2):353-62.
38. Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010;96:3-1383.
39. Li Z, Yu J, Miao Q, Sun S, Sun L, Yang H, et al. The association of fish consumption with bladder cancer risk: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*. 2011;9:107.
40. Kellen E, Zeegers M, Buntinx F. Selenium is inversely associated with bladder cancer risk: a report from the Belgian case-control study on bladder cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2006;13(9):1180-4.
41. Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum*. 2008(218):25-36.
42. Larsson SC, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2006;49(12):2819-23.
43. IARC. *Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021. 2022. (Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>).*
44. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *Jama*. 2011; 306:737-45.
45. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol*. 2013; 63:234-41.
46. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384:766-81.
47. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371:569-78.
48. Tzelves L, Xenou D, Skolarikos A, et al. Association of obesity and other anthropometric characteristics with bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *J BUON* 2021; 26:1040-55.
49. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013; 310:2191-4.
50. Qin Q, Xu X, Wang X, Zheng X. Obesity and risk of bladder cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2013; 14 5:3117-21.
51. Zhao H, Grossman HB, Spitz MR, et al. Plasma levels of insulin-like growth factor-1 and binding protein-3, and their association with bladder cancer risk. *J Urol*. 2003; 169:714-7.
52. Montella M, Di Maso M, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015; 15:720.
53. Cirillo D, Rachiglio AM, la Montagna R, et al. Leptin signaling in breast cancer: an overview. *J Cell Biochem*. 2008; 105:956-64.
54. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem*. 1997; 272:19633-6.
55. McGrath M, Michaud DS, De Vivo I. Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2006; 163:236-44.

56. Rosenzweig BA, Bolina PS, Birch L, et al. Location and concentration of estrogen, progesterone, and androgen receptors in the bladder and urethra of the rabbit. *Neurourol Urodyn.* 1995; 14:87-96.
57. Xenou D, Tzelves L, Terpos E, et al. Consumption of Fruits, Vegetables and Bladder Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutr Cancer.* 2022; 74:2003-16.

11. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- CIS= carcinoma in situ
- PDD= photodynamic diagnosis
- NBI= narrow band imaging
- BCG= Bacillus Calmetter-Guerin
- ΠΟΥ= Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
- OR= odds-ratio
- CI= confidence interval
- RR= relative risk
- BMI= δείκτης μάζας-σώματος
- IGF-1= insulin-growth factor 1
- OR= odds ratio
- CI= confidence interval