

A large crowd of people, seen from an aerial perspective, is arranged in a dense, winding line that forms a large, stylized letter 'S'. The people are wearing various colorful clothing, and their shadows are cast on the white ground. The overall scene is bright and clean, with a white background.

NEOPLASIE UROTELIALI: INQUADRAMENTO CLINICO

Poggiorusco, 17/3/2018

Giorgio Galizia

NEOPLASIE UROTELIALI: EPIDEMIOLOGIA

- I tumori dell'urotelio possono interessare sia le alte vie urinarie (bacinetto renale e uretere) che la vescica.
- In Italia nel 2016 sono stati registrati 26.600 nuovi casi di tumore della vescica (21.400 tra gli uomini e 5.200 tra le donne), pari all'11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente. I tumori dell'alta via escrettrice invece sono stati 2.000, 1.600 negli uomini e 400 nelle donne. Il trend di incidenza del tumore della vescica in Italia é in diminuzione negli uomini (-0,5% per anno) ed é stabile nelle donne (+0,1% per anno).

EPIDEMIOLOGIA

A large crowd of people, seen from an aerial perspective, is arranged in a circular formation that resembles the number '4'. The people are diverse in age and clothing, and their shadows are cast on the ground. The background is a plain, light-colored surface.

- **Età:** il tumore della vescica rappresenta il **quarto tumore più frequente nei maschi** con percentuali pari a 6%, 10% e 12% nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 anni e oltre 70 anni, rispettivamente. **Nelle donne la neoplasia è meno frequente** ed è responsabile dell'1%, 3% e 4% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età, rispettivamente.

EPIDEMIOLOGIA

- **Prognosi:** nel 2013 in Italia ci sono stati 5.601 decessi per tumore della vescica, pari al **5% dei decessi per tumore negli uomini e 2% nelle donne**. Il trend di mortalità é in diminuzione statisticamente significativa negli uomini (-1,5% per anno) ed in lieve diminuzione nelle donne (-0,3% per anno).
- **Sopravvivenza:** il **tumore della vescica** mostra una sopravvivenza pari al 79% a 5 anni e 71% a 10 anni dalla diagnosi. Non si evidenziano significative differenze di genere (80% negli uomini e 78% nelle donne). La sopravvivenza **dell'alta via escrettrice** registrata in Italia mostra valori più bassi, pari al 60% a 5 anni ed al 55% a 10 anni dalla diagnosi, in gran parte spiegabili con la **diagnosi in stadio più avanzato**

EPIDEMIOLOGIA

- Al momento della diagnosi circa il **70% dei tumori uroteliali è di tipo superficiale** (non infiltra cioè la tonaca muscolare) mentre il restante **30% si presenta già con infiltrazione della muscolare**. Il 57% circa dei pazienti trattati con cistectomia radicale ha una malattia infiltrante la muscolatura già al momento della diagnosi, mentre il restante 43% si presenta alla diagnosi con malattia non-infiltrante che successivamente progredisce a malattia infiltrante nonostante i trattamenti effettuati per preservare la vescica. Il 25% circa dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale presenta metastasi linfonodali al momento della chirurgia, mentre **1/3 circa dei casi con carcinoma infiltrante la tonaca muscolare si ritiene abbia metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo**

FATTORI DI RISCHIO

- Il principale fattore di rischio del carcinoma uroteliale é il **fumo di sigaretta**: gli attuali pattern di incidenza del tumore della vescica nel mondo sembrano infatti riflettere proprio le variazioni delle abitudini tabagiche.
- Negli USA, nel periodo 2005-2009 si è assistito ad un calo dei tumori tabacco-correlati: negli uomini si è ridotto della vescica (-1,4% per anno) ed un andamento simile si osserva anche in Italia. Anche nelle donne americane cala il tumore della vescica (-1,7%); tali andamenti non si osservano invece in Italia dove continua ad essere in lieve aumento il tumore della vescica (+0,1%).

FUMO DI SIGARETTA

- Il fumo di sigaretta è sicuramente il più importante fattore di rischio per i carcinomi vescicali e dell'alta via escrettrice nella popolazione generale, con una chiara relazione causa-effetto: in Europa è responsabile del **43% dei tumori negli uomini e del 26% nelle donne**
- **Il rischio aumenta all'aumentare del numero di sigarette fino a 15/die (50 pacchetti/anno) dopo di che si raggiunge una sorta di saturazione che porta ad una relazione dose-risposta non lineare. La cessazione del fumo di sigaretta richiede tempo perchè porti ad una riduzione del rischio:** occorrono da 1 a 4 anni per una riduzione del rischio di circa il 40% e oltre 25 anni per una riduzione di circa il 60%

FUMO DI SIGARETTA

A large crowd of people is gathered in a public square, forming a large heart shape. The people are dressed in various casual clothing, and the scene is set in a bright, open area with some buildings visible in the background. The heart shape is formed by a dense line of people, with a smaller heart shape nested inside it.

- **Nei pazienti con pregressa diagnosi di tumore non muscolo invasivo della vescica il fumo e l'esposizione cumulativa sono associati a recidiva e progressione di malattia mentre la cessazione del fumo a lungo termine può ridurre questi eventi.**
- In generale i pazienti oncologici fumatori (compresi quelli con tumori uroteliali della vescica), mostrano tassi di mortalità più elevati, trattamenti meno efficaci ed aumentato rischio di complicanze e secondi tumori rispetto ai non fumatori.

AGENTI CHIMICI OCCUPAZIONALI

- Numerosi studi recenti hanno confermato associazioni tra fattori occupazionali e tumore sia della vescica che dell'alta via escrettrice: due metanalisi hanno riportato una maggior esposizione a fattori occupazionali nel sesso maschile, in particolare per **lavorazione di tabacco, produzione di gomma, uso di coloranti, tessili, vernici e prodotti chimici**.
- Grazie allo sviluppo di leggi per la tutela dei lavoratori, queste sostanze contribuiscono oggi in maniera minima alla incidenza di carcinoma vescicale, come confermato da uno studio condotto in vari paesi europei.

FATTORI DIETETICI



- E' stata descritta un'associazione fra tumori della vescica, **obesità e consumo di insaccati**
- L'assunzione di Vitamine A, D, E, di folati e selenio sembra associata ad un rischio ridotto.
- L'attività fisica rappresenta un **fattore protettivo** per il tumore della vescica come pure il consumo di frutta e vegetali.
- Alcuni studi hanno rilevato un ruolo potenzialmente cancerogeno anche **nell'introito di acque ad elevato contenuto di cloro e di arsenico.**

INFEZIONI URINARIE CRONICHE

A large crowd of people, seen from an aerial perspective, has gathered to form the shape of a kidney. The people are densely packed along the outline of the organ, which is centered on a light-colored, paved area. The background is a bright, overcast sky, and the overall scene conveys a sense of community and health awareness.

- Il carcinoma vescicale infiltrante e in particolare il carcinoma a cellule squamose può essere correlato alla presenza di infezioni urinarie croniche. **Nell’Africa del Nord e in Asia orientale gran parte dei carcinomi vescicali sono causati dalla Schistosomiasi**, responsabile di circa il 10% dei carcinomi vescicali nei paesi in via di sviluppo e del 3% dei casi globali.

SEGNI E SINTOMI

- **La macroematuria è il principale**, e spesso unico, segno iniziale di malattia osservabile nei pazienti con neoplasia uroteliale vescicale. Le forme superficiali (Ta-T1) raramente si manifestano con soli **disturbi di tipo irritativo** (urgenza minzionale, pollachiuria, stranguria) che sono, al contrario, di frequente riscontro nei pazienti con carcinoma in situ.
- Le neoplasie insorgenti in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra possono inoltre causare **ritenzione acuta d'urina**. Da notare che **entità e caratteristiche dell'ematuria non correlano con dimensioni o stadio clinico della neoplasia**. La presenza di **algie pelviche e di idroureteronefrosi** possono essere invece indicativi di una malattia localmente avanzata.

Nei pazienti di età superiore a 50 anni la causa più frequente di macroematuria è la neoplasia vescicale

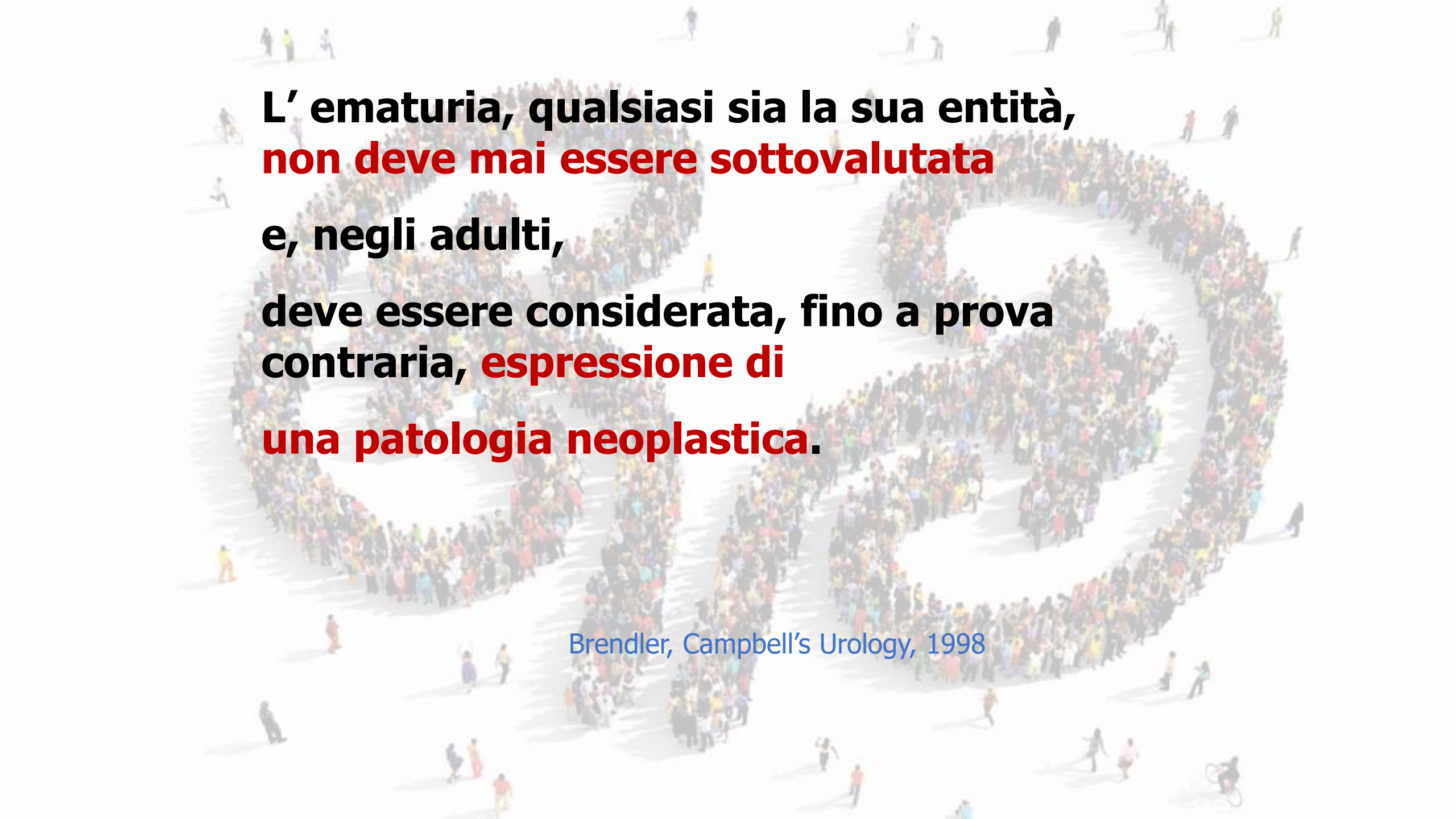


A large crowd of people, seen from an aerial perspective, is arranged in a circular formation that resembles a large, stylized letter 'E'. The people are densely packed along the perimeter of the 'E', with some individuals standing in the open spaces between the arms of the letter. The background is a plain, light-colored surface, possibly a large open area or a stage. The overall scene suggests a public gathering or a performance where the human form is used to create a specific shape.

“ L’ individuazione di un’ematuria non concede alcuna leggerezza nell’ interpretazione, nessuna pigrizia nelle indagini, nessuna stupidaggine nelle terapie.

L’ ematuria non si tratta con la dieta, né con il riposo, né con gli emostatici, essa esige soltanto di essere presa in considerazione “.

Couvellaire, 1971

A large crowd of people, seen from an aerial perspective, is arranged to form a large, stylized letter 'S' shape. The people are densely packed within the curves of the 'S' and are wearing various colored clothing. The background is a plain, light-colored surface.

**L' ematuria, qualsiasi sia la sua entità,
non deve mai essere sottovalutata
e, negli adulti,
deve essere considerata, fino a prova
contraria, espressione di
una patologia neoplastica.**

Brendler, Campbell's Urology, 1998

CITOLOGIA URINARIA



- L'esame citologico del sedimento urinario rimane ad oggi l'unico marcatore utilizzato universalmente nella pratica clinica per la diagnosi delle neoplasie uroteliali e il follow-up delle neoplasie vescicali di alto grado. Si tratta di un esame di basso costo, non invasivo, caratterizzato da **alta sensibilità nei tumori di alto grado (84%)**, **bassa sensibilità nei tumori a basso grado (16%)** e **alta specificità (84-100 %)**

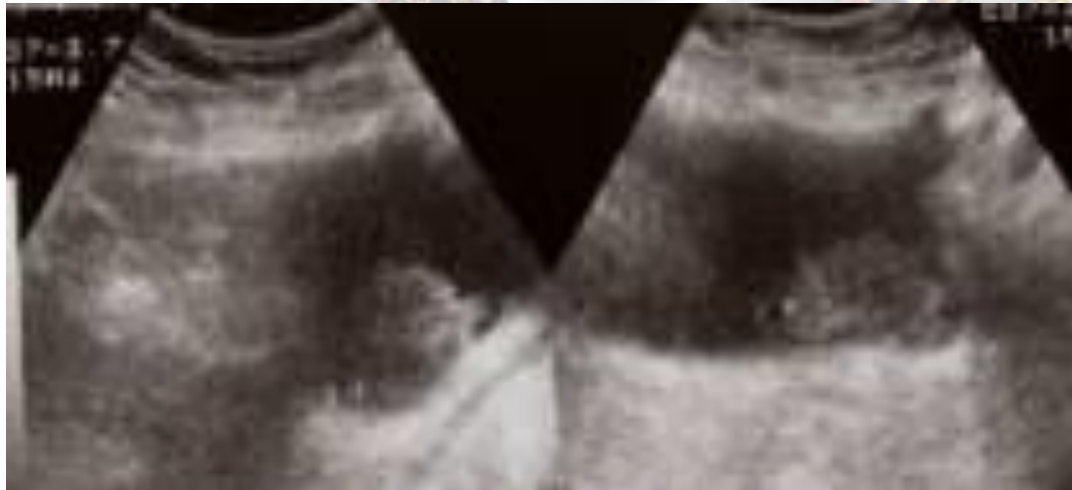
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: ECOGRAFIA

- Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, l'indagine di prima istanza, nell'ambito della diagnostica per immagini, è l'**ecografia** che presenta un'accuratezza globale compresa tra l'80 e 95 % accompagnata peraltro da specificità molto elevata. **I limiti di questa metodica risiedono nella difficoltà a rilevare lesioni piatte all'interno della vescica e nell'impossibilità di studiare adeguatamente l'alta via escrettrice** della quale dimostra tuttavia agevolmente l'eventuale dilatazione a monte. Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con esame endoscopico.

ECOGRAFIA



Neoplasia vescicale superficiale



Neoplasia vescicale infiltrante

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: URO-TAC

- Il persistere del sospetto clinico (ematuria monosintomatica) o il riscontro di una citologia urinaria positiva dopo esame endoscopico negativo, deve indirizzare verso l'esecuzione di una **Uro-TC** (**Tomografia Computerizzata associata all'effettuazione di scansioni urografiche**), esame che ha sostituito a tutti gli effetti l'Urografia tradizionale che non trova in questo contesto più alcuna indicazione. La corretta esecuzione della Uro-TC prevede, con le attuali apparecchiature, la somministrazione di soli 80-100 cc di mezzo di contrasto e l'esecuzione di sole tre fasi (fase diretta di impregnazione - ca 40'' - e di eliminazione o fase urografica propriamente detta), con conseguente risparmio di dose.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: URO-TAC

A large crowd of people, seen from an aerial perspective, has formed a human-shaped outline of a kidney. The people are densely packed to create the shape, with some individuals standing outside the main outline. The background is a light, hazy outdoor setting.

- Con questo esame si può studiare l'intero apparato escretore uroteliale, il parenchima renale, e si può definire bene le dimensioni e l'estensione dell'eventuale neoplasia, oltre all'eventuale interessamento linfonodale o di altri organi.
- Va precisato, che in termini di stadiazione locale la TC riesce a documentare solo l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b e degli organi vicini, mentre non è in grado di valutare l'estensione degli stadi iniziali (T1 e T2 a e b).

DIAGNOSTICA STRUMENTALE: RMN

- Quando richiesta, l'indagine di elezione per valutare l'estensione locale è la **Risonanza Magnetica (RM)** che fornisce informazioni diagnostiche sostanzialmente sovrapponibili alla TC con la quale condivide sostanzialmente i livelli di accuratezza.
- I possibili vantaggi della RM consistono nella **possibilità di definire, e quindi distinguere tra di loro, anche con il solo esame diretto, i differenti tessuti e organi che in TC hanno uguale densità e dunque risultano indistinguibili.**

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI: PET-TC

A large crowd of people is gathered on a city street, forming the shape of a large, stylized letter 'S'. The people are densely packed along the edges of the 'S', with some individuals visible in the open spaces between the curves. The background shows a typical urban street scene with crosswalks and other pedestrians.

- La **PET-TC con FDG** (Fluoro-Desossi-Glucosio) è l'unica metodica per immagini in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite loro captazione, se interessati da malattia, del radiofarmaco. Le evidenze attualmente disponibili non sono tuttavia ancora sufficienti per considerare la PET-TC un'indagine di routine nella pratica clinica (non dimostrazione di *clinical utility*).

DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA: CISTOSCOPIA

- La **uretrocistoscopia** (diagnostica o di follow-up), che in genere precede nell'iter diagnostico la Uro-TC, si esegue in genere **in regime ambulatoriale e con strumento flessibile**. Un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero, aspetto (papillare o solido) della/e neoplasia/e vescicale/i riscontrate così come di eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale devono essere riportate nel referto endoscopico.
- Nel sospetto di CIS è suggerita l'associazione con **citologia urinaria da concomitante lavaggio vescicale**

URETROCISTOSCOPIA

Endoscopia delle basse vie urinarie:

URETROCISTOSCOPIA



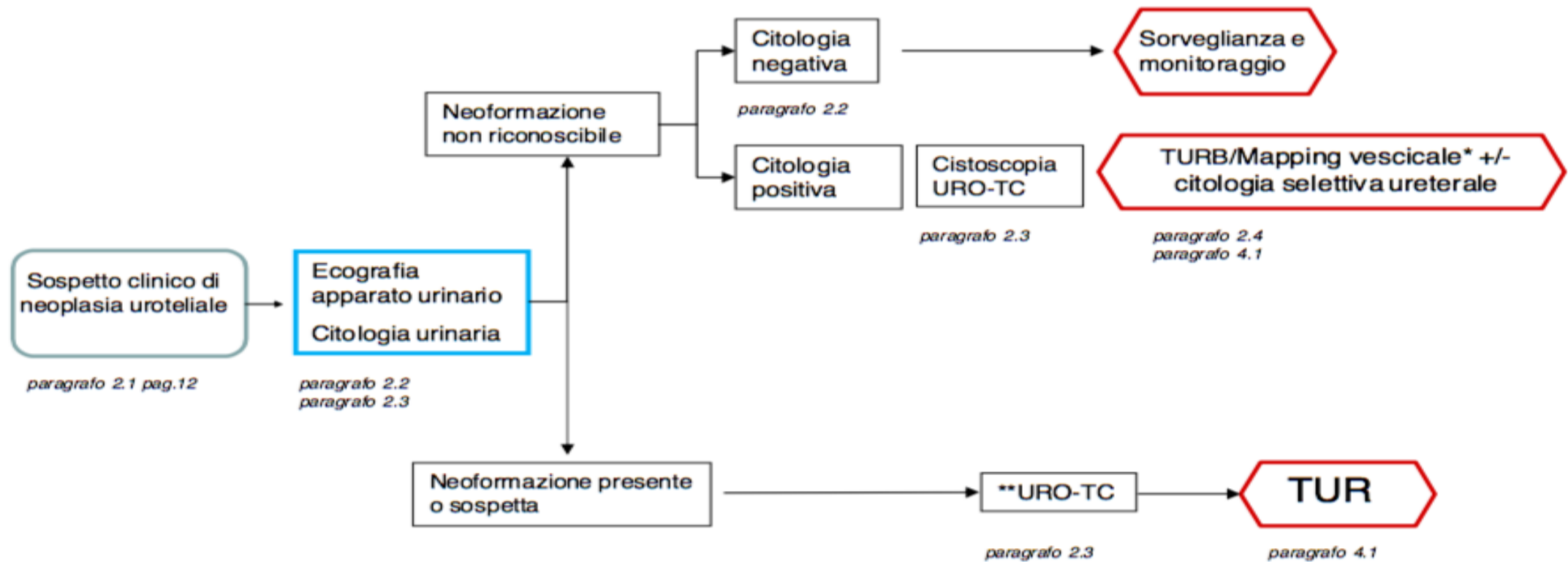
DIAGNOSTICA STRUMENTALE: TUR-BT

- Ogni lesione vescicale di natura istologicamente non definita merita di essere rimossa. La diagnosi istologica è affidata alla resezione endoscopica della lesione stessa (TUR). L'intervento di resezione endoscopica oltre ad un intento diagnostico, ha anche un **intento stadiativo e terapeutico**. Le biopsie a freddo delle lesioni vescicali con intento puramente diagnostico non sono consigliabili.



CARCINOMA UROTELIALE: PERCORSO DIAGNOSTICO

FIGURA 1. FLUSSO DIAGNOSTICO



* PDD (resezione endoscopica con induttori di fluorescenza), preferibile se disponibile;
** da effettuarsi o meno, in relazione alla presumibile categoria di rischio clinico.

STADIAZIONE E GRADING

- In considerazione della netta differenza in termini sia di terapia che di prognosi, **la stadiazione delle neoplasie vescicali si propone in prima istanza di distinguere clinicamente tra neoplasie non muscolo invasive, in cui la malattia è confinata all'epitelio transizionale (stadi Ta e Tis sec. TNM) o alla sottomucosa (stadio T1 sec. TNM) dalle neoplasie con invasione della tonaca muscolare o con superamento della stessa (stadi T2-T4 sec. TNM).**

CARCINOMA UROTELIALE: STADIAZIONE

T- Tumore primario

Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumore piatto
Ta	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1	Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
T2b	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
T3a	Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale
T4a	Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina
T4b	Infiltrazione della parete pelvica e/o addominale

ISTOLOGIA: NEOPLASIE UROTELIALI NON INFILTRANTI

- Sono neoplasie dotate di architettura papillare, vengono sottoposte a una gradazione cito-architetturale che porta alle seguenti categorie:
 - - **Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno**: tale diagnosi è riservata a quelle rare lesioni con una delicata istologia papillare, estremamente ordinata e con atipie citologiche molto modeste.
 - - **Carcinoma uroteliale papillare di basso grado**: La diagnosi può essere formulata nel caso di lesioni papillari con aspetto, di solito, ramificato e citologia atipica, benché ancora ordinata.
 - - **Carcinoma uroteliale papillare di alto grado**: Questa diagnosi va riferita a neoplasie papillari con architetture grossolane e caratterizzate da disordine delle polarità nucleari e da evidenti atipie.

ISTOLOGIA: CARCINOMA UROTELIALE INFILTRANTE

- Si definisce in tal modo **un carcinoma che infiltri al di sotto della membrana basale**. Permangono spesso in superficie vestigia di architetture papillari tozze. La quasi totalità di queste neoplasie è di alto grado citologico, è comunque opportuno riportare in referto il *grading* perché eccezionalmente si osservano carcinomi uroteliali di basso grado infiltranti; molto meno rari (circa 1/3 dei casi) sono i carcinomi infiltranti G2.

ISTOLOGIA: CIS (CARCINOMA IN SITU)

- In oltre il 90% dei casi il carcinoma uroteliale in situ (CIS) si osserva in associazione, contemporanea o successiva, allo sviluppo di neoplasie uroteliali papillari e/o invasive, alle quali la compresenza di CIS conferisce maggiori capacità di progressione. Si tratta di una lesione piatta, priva di strutture papillari, composta da cellule citologicamente maligne e spesso non-coese.

NEOPLASIE UROTELIALI – FATTORI PREDITTIVI DI MALIGNITA'

BOX. N-MIBC, le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sulla base di una meta-analisi su 2.596 pazienti, ha sviluppato uno *Scoring System*, basato su **6 fattori predittivi** deducibili al momento della TUR, da cui sono derivate delle Tabelle di Rischio (**Tabella 5**) [1]:

- *numero delle neoplasie*
- *dimensioni delle neoplasie*
- *precedente tasso di recidive*
- *stadio della neoplasia (T)*
- *presenza di CIS concomitante*
- *grado della neoplasia (G) (identificato con la classificazione del 1973)*

Le originarie categorie di rischio clinico sec. EORTC prevedono le seguenti corrispondenze:

Basso Rischio: lesione unica, primaria, Ta, G1, diametro < 3 cm

Rischio Intermedio: Ta-T1, G1-2, recidivi, multifocali, diametro > 3 cm

Alto rischio: T1, G3, CIS

Per la categoria ad alto rischio i più importanti fattori prognostici sono rappresentati da:

- concomitante presenza di un CIS (incremento del rischio di progressione dal 29% al 74% a 5 anni)
- neoplasia recidiva/residua già alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi dalla TUR (incremento del rischio di progressione dall'8.7% al 25.6% a 5 anni).

Il **CIS isolato**, cioè non concomitante a neoplasie vegetanti, non rientra nelle tabelle di rischio EORTC ma esiste un consenso unanime che esso configuri una patologia ad alto rischio di progressione e mortalità cancro-specifica. Complessivamente il tasso di progressione del CIS a 5 anni dalla prima diagnosi, se non sottoposto ad adeguato trattamento supera il 50%. La maggior parte degli studi in letteratura si riferisce tuttavia al CIS associato a neoplasie in stadio $\geq T1$, i dati prognostici relativi al CIS puro sono quindi al momento da ritenersi poco attendibili.

Attenzione particolare andrebbe prestata ai pazienti con neoplasie T1,G3 sviluppatasi all'interno di diverticoli vescicali, in considerazione dell'assenza di tessuto muscolare nella parete diverticolare.