

Progetto

ONE STOP CLINIC PER EMATURIA



Divisione Universitaria di Urologia
Direttore: Prof. Luca Carmignani

BACKGROUND

Il termine anglosassone One Stop Clinic può essere tradotto con “una sola fermata” e nasce dalla necessità di dare al paziente una risposta immediata, nel giro di una mattinata, al presentarsi di un suo problema.

Il normale approccio attuale prevede alla comparsa di un sintomo, sia esso la presenza di sangue nelle urine o la comparsa di un nodulo al seno, un iter lungo dovuto all’esecuzione di visite, esami, appuntamenti, che procrastinano la diagnosi e le cure.

Dal momento della prima visita alla diagnosi definitiva può passare un tempo variabile, perfino mesi, e questo comporta un avanzamento della malattia, apprensione per il paziente, costi in perdite di giornate lavorative per i pazienti ed eventuali accompagnatori.

Per primi in Italia e per quanto ne sappia, ancora unici, da aprile 2010 abbiamo adottato il sistema della **one stop clinic** sul sintomo che nel nostro ambito ci sembrava più urgente e cioè la presenza di sangue nelle urine.

Quando un paziente rileva sangue nelle urine può chiamare direttamente un nostro numero, inviare un fax o una mail. Viene ricontattato dalla nostra segretaria che fissa un appuntamento a brevissimo termine durante il quale il paziente viene sottoposto a: visita urologica, ecografia dell’apparato urinario, eventuale cistoscopia o tac a seconda dei risultati dell’ecografia. Ad oggi, questa procedura ci ha permesso di valutare più di 100 casi e di diagnosticare e curare precocemente 27 pazienti con tumori vescicali oltre ad altre patologie.

Un programma diagnostico come quello proposto permette una diagnosi precoce di patologie quali la calcolosi renale, piuttosto che tumori vescicali o infezioni che con le tempistiche necessarie per eseguire la trafila diagnostica spesso ritardano la diagnostica tumorale urinaria.



Progetto **ONE STOP CLINIC PER EMATURIA**



Con il sistema **one stop clinic** in regime di assistenza sanitario nazionale verranno eseguiti:

- **VISITA UROLOGICA**
- **ECOTOMOGRAFIA dell'APPARATO URINARIO**
- **CISTOSCOPIA FLESSIBILE**
- **IMPOSTAZIONE TERAPEUTICA E/O DI EVENTUALI MANOVRE DIAGNOSTICHE COMPLEMENTARI**

Il tutto viene eseguito, da un Urologo dedicato a questa attività, nella medesima seduta.

Sarà quindi possibile porre, nel caso di tumore vescicale o di calcolosi delle vie urinarie, **una diagnosi che condurrà il paziente verso l'indicazione chirurgica stadiante e conservativa.**

La riduzione dei tempi per il raggiungimento della diagnosi ha lo **scopo di asportare il tumore nel momento in cui questo si può avvalere di un trattamento minivasivo** e non alterante la qualità di vita del paziente. Analogo discorso vale per la calcolosi dove il rapido intervento endoscopico salvaguarda il paziente dal lento deteriorarsi della funzionalità renale. E' infatti una diagnosi ritardata che porta alla necessità di intraprendere interventi assai più invasivi e peggiorativi della qualità di vita del paziente.

ANALISI del PROBLEMA EMATURIA e MICROEMATURIA:

L'ematuria è un sintomo urologico assai frequente. Si definisce ematuria l'emissione di sangue con l'atto della minzione (macroematuria) o la presenza di globuli rossi nell'esame microscopico delle urine (microematuria).

Le cause più frequenti di Ematuria sono riassunte percentualmente di seguito:

PER L'UOMO

Carcinoma della vescica	31,5%
Adenoma della prostata	17,5%
Calcolosi urinaria	11%
Due o più affezioni urinarie concomitanti	6,2%
Ematuria sine causa	5%
Carcinoma del rene	3,2%
Prostatovespicoliti	3%

Carcinoma della prostata	2,8%
Traumi dell'apparato urinario	2,6%
Flogosi della vescica (cistite)	2,3%
Tbc urinaria	1,6%
Altre	12,3%

PER LA DONNA

Calcolosi urinaria	31,2%
Carcinoma della vescica	21,2%
Flogosi della vescica (cistite)	15%
Cisto-retto-cele	5%
Ematuria sine causa	4,5%
Traumi dell'apparato urinario	3,3%
TBC urinaria	2,5%
Malformazioni renali	2%
Difetto giuntale	1,6%
Ptosi renale	1,6%
Altre	11,6%

Da tale analisi deriva l'importanza delle indagini cliniche cui è consigliabile si sottopongano i pazienti che lamentano una condizione di questo tipo.

Tra le patologie più rappresentate si evidenziano i **tumori vescicali e la calcolosi renale**. Come sarà sottolineato successivamente, una **diagnosi veloce** permette oltre al corretto inquadramento del paziente, una **terapia efficace e mininvasiva** con tempi di recupero contenuti e nessuna necessità di terapie aggiuntive.

Al contrario, una diagnosi che richieda una **tempistica dilatata** porta alla progressione della malattia con successivo **intervento terapeutico maggiormente invasivo e non sempre definitivo**. La comparsa di possibili complicanze derivanti dalla patologia di partenza misconosciuta rende l'approccio terapeutico più gravoso per medico e paziente.

Diventa nodale, quindi, un rapido espletamento delle indagini diagnostiche di primo secondo e terzo livello.

DIAGNOSI dei CASI di MICRO e MACROEMATURIA

La **diagnosi** dei casi di ematuria macro e microscopica si basa su criteri di conferma e di esclusione che possono essere facilmente raggiunti con un esame **ecografico dell'apparato urinario** ed uno endoscopico, la **cistoscopia**.

L'**ecografia dell'apparato urinario**, oltre ad una completa valutazione della vescica (che ben si interseca con la già citata cistoscopia), valuta la presenza di lesioni o calcoli **a livello renale** analizzando, tramite l'imaging, la funzionalità dell'apparato escretore. Il **basso costo e**

la ripetibilità della manovra che sfrutta i soli ultrasuoni (non nocivi per il paziente come le radiazioni delle radiografie convenzionali). Anche in tale metodica l'utilizzo di un **ecografo portatile consentirebbe l'espletamento dell'esame a domicilio** e in aree diverse dal contesto ambulatoriale. L'adeguato training per ottenere esami di livello è operato all'interno della Divisione Universitaria di Urologia del Policlinico San Donato.

La **cistoscopia**, eseguita con strumento flessibile, consente una **analisi completa e diretta dell'interno della vescica** e permette di escludere o confermare la presenza di una neoformazione vescicale. Lo **strumento flessibile minimizza il discomfort** per il paziente e permette la sua esecuzione anche in ambiente diverso dal contesto ospedaliero, essendo portatile e di facile utilizzo.

Gli altri esami, in **particolare la TAC**, sono molto utili nel valutare eventuali lesioni del tratto urinario superiore, o per **confermare l'indicazione medica o chirurgica che comunque viene già raggiunta grazie agli esami precedentemente eseguiti**.

Talvolta la ricerca di cellule tumorali maligne (**CTM urinari**) e/o la **FISH** ([Fluorescence in situ hybridization](#)), così come l'**ureterorenoscopia** (con biopsia ureterale), vengono richiesti in casi selezionati ove la diagnostica si rende particolarmente complessa.

IL TUMORE DELLA VESCICA

Il **tumore della vescica** è per frequenza il secondo tipo di neoplasia del tratto genito urinario. È responsabile del 7% delle nuove forme di tumore nell'uomo e del 2% delle nuove forme di tumore nella donna.

Statisticamente la diagnosi viene posta tra i 30 ed i 65 anni, in questa fase circa il 75% dei tumori vescicali sono localizzati alla vescica, mentre il 25% è diffuso ai linfonodi regionali oppure ad altri organi.

L'Italia è tra i primi posti in Europa per incidenza **di tumore della vescica**, con i più alti tassi di incidenza, 29,8/100.000 per gli uomini e 4,7/100.000 nelle donne, e un'incidenza maggiore al nord rispetto al "mezzogiorno" con i picchi che vengono raggiunti in Lombardia, Veneto ed Emilia-Romagna.

Il tumore vescicale si presenta nell'85-90% dei casi con un episodio di **sanguinamento urinario**. Questo può essere evidente (macroematuria) o rilevabile solo in laboratorio con l'esame delle urine (microematuria), intermittente o continuo. A volte si associa ad irritabilità vescicale ed a frequenza minzionale.

Anche la microematuria non va mai sottostimata proprio perché nel 5% dei casi questa rappresenta la prima spia di un tumore del tratto urinario.

La sintomatologia irritativa sembra più frequente nei pazienti con tumore vescicale **piatto e molto superficiale**.

Il comportamento del tumore della vescica è generalmente aggressivo e sono sufficienti **40 giorni per il cambiamento di stadio** (cioè per un coinvolgimento più profondo degli strati vescicali). Che implica quindi un atteggiamento chirurgico più aggressivo.

Il tumore della vescica presenta un'incidenza di 3-4 volte più elevata negli uomini rispetto alle donne: è stato stimato che nell'anno 2000, nel mondo siano stati diagnosticati circa 260.000

nuovi casi nella popolazione maschile e 75.000 in quella femminile (Parkin et al., 2001). In Italia, la stima è stata di 14.000 nuovi casi negli uomini e 3.000 nelle donne. Ciò riflette la più frequente esposizione degli uomini al fumo di sigarette e, particolarmente in passato, a professioni che comportavano contatti con alcune sostanze chimiche, quali le amine aromatiche. Tabacco ed esposizione occupazionale ad amine aromatiche rappresentano infatti i fattori di rischio maggiormente accertati per il tumore della vescica.

La distribuzione degli istotipi varia nelle diverse popolazioni: il carcinoma a cellule transizionali (TCC) è più frequente (circa il 90%) in Europa e Nord America e meno frequente in Egitto (Silverman 1996; Negri et al., 2001).

L'interpretazione dei tassi di incidenza per il tumore della vescica è difficile, poiché non è semplice distinguere tra papillomi e tumori maligni e di conseguenza le notevoli variazioni nell'incidenza registrata tra diversi registri tumori possono in larga parte riflettere diversi criteri diagnostici (Hankey et al., 1991; Levi et al., 1998). Pur con queste cautele, i maggiori tassi di incidenza si registrano in Europa e Nord America, ma sono molto elevati anche in Nord Africa e in Medio Oriente (Bedwani et al., 1993; Levi et al., 1998; Parkin et al., 2001).

In Europa, l'incidenza più elevata negli uomini è stata registrata in nord Italia, Spagna e Svizzera francese, con tassi superiori a 30 per 100.000, intermedia in Gran Bretagna, Germania e Francia e più bassa in diverse aree dell'Europa settentrionale ed orientale. I tassi di mortalità più elevati sono stati registrati in Danimarca, Spagna, Polonia e Malta e quelli più bassi (attorno a 4 per 100.000 uomini) in Finlandia, Svezia e Irlanda. Nelle donne, i tassi di mortalità più elevati sono attorno a 2-3 per 100.000 in Danimarca e Gran Bretagna (Levi et al., 1998; 2004).

Per ciò che concerne gli andamenti temporali, negli Stati Uniti l'incidenza ha mostrato una tendenza all'aumento in entrambi i sessi fino al 1990 (Silverman et al., 1996), mentre la mortalità è diminuita recentemente, particolarmente negli uomini. In Europa, la mortalità è aumentata fino agli anni '80, soprattutto nel Sud e nell'Est e successivamente è diminuita del 12% tra il 1988 e il 2000 (Figura 2) (Levi et al., 2004). Questo tipo di andamento è simile a quello del tumore del polmone e riflette quindi l'importanza del fumo di sigarette come fattore di rischio comune alle due patologie.

Fattori di rischio

Il tabacco e l'esposizione occupazionale ad amine aromatiche sono i principali fattori di rischio per il tumore della vescica, a livello di popolazione. Altri fattori di rischio possono influenzare la carcinogenesi vescicale (Tabella 1) (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Tabacco

L'associazione tra fumo di sigarette e tumore della vescica è nota da diversi decenni ed è stata coerentemente osservata in numerosi studi sia di coorte che caso-controllo. Il rischio di tumore della vescica nei fumatori è 2-5 volte più elevato rispetto ai non fumatori ed aumenta con il numero di sigarette e la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio era più alto per i fumatori di sigarette con elevati livelli di catrame e tabacco nero ossia con contenuti maggiori di amine aromatiche. Gli ex-fumatori hanno un rischio ridotto rispetto ai fumatori correnti, rischio che

diminuisce col trascorrere del tempo dalla cessazione. È possibile che, oltre alle amine aromatiche, alcuni idrocarburi policiclici aromatici siano responsabili della cancerogenità della vescica, ma ciò rimane per ora solo una ipotesi (IARC 2004a).

Esposizioni occupazionali

Diverse esposizioni occupazionali sono state associate a rischio aumentato di tumore della vescica. In particolare, un'elevata incidenza è stata riportata oltre un secolo fa nei lavoratori esposti ad amine aromatiche nella manifattura di vernici, il cui utilizzo è stato posto sotto controllo e ridotto dalla metà degli anni '50. Eccessi di rischio sono stati riportati anche per altre occupazioni, inclusi i lavoratori della gomma, alluminio, pellami e autotrasportatori, sebbene la quantificazione di questi rischi resti tuttora indefinita (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Negli ultimi decenni, il controllo di cancerogeni occupazionali ha contribuito alla recente diminuzione nella mortalità per tumori della vescica, soprattutto negli uomini. Un recente studio ha stimato che la proporzione di tumori della vescica attribuibile a fattori occupazionali in Europa Occidentale sia di circa 5-10% (Kogevinas et al., 2003).

Consumo di liquidi ed origine delle acque

Un elevato consumo di liquidi diluisce i metaboliti nelle urine ed aumenta la frequenza della minzione, riducendo di conseguenza il contatto dei cancerogeni con l'epitelio vescicale. L'apparente protezione è simile per l'acqua e per altre bevande, ma i dati disponibili non sono concordanti, forse anche per la difficoltà di misurare il consumo globale di liquidi. (Altieri et al., 2003).

Anche la natura dell'acqua bevuta può essere rilevante; alcuni studi sembrerebbero riportare un eccesso di rischio per le acque clorizzate (IARC, 2004b; Villanueva et al., 2004), mentre è noto che acque contaminate da arsenico in alcune regioni dell'Asia e dell'America del Sud e del Centro sono associate ad un elevato rischio dei tumori della vescica e anche di numerose altre neoplasie (IARC, 2004b).

Caffè

Non vi è evidenza di un effetto cancerogeno del caffè o della caffeina in animali da esperimento. Nell'uomo, tuttavia, la potenziale associazione tra caffè e rischio di tumore della vescica è dibattuta da oltre 30 anni e sull'argomento sono stati pubblicati più di 30 studi epidemiologici.

Nel complesso, questi studi consentono oggi di escludere una rilevante associazione tra caffè e tumore della vescica, anche se un'associazione modesta resta aperta a discussione, pur in assenza di una relazione dose-rischio. Non è chiaro, inoltre, se questa associazione sia reale o piuttosto dovuta a confondimento residuo da fumo di sigarette, poiché i consumi di caffè e di tabacco sono direttamente correlati (Negri et al., 2001).

Dolcificanti artificiali

La saccarina a dosi elevate è cancerogena nei roditori; un notevole allarme sulla questione fu sollevato negli anni '70.

Nell'uomo, tuttavia, l'insieme delle evidenze epidemiologiche disponibili consente oggi di escludere ogni associazione tra saccarina o altri dolcificanti artificiali e tumore della vescica.

Di conseguenza, l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha riclassificato la saccarina spostandola dal gruppo 2B (possibilmente cancerogeno per l'uomo) al Gruppo 3 (non classificabile come cancerogeno nell'uomo, IARC, 1999).

Dieta

Diversi componenti degli alimenti e loro metaboliti sono eliminati con le urine e di conseguenza un loro ruolo nella carcinogenesi vescicale è verosimile anche se non dimostrato.

La maggior parte degli studi hanno riportato una relazione inversa tra consumo di frutta e verdura e rischio di tumore della vescica per un possibile effetto positivo di antiossidanti, quali vitamina C, E e carotenoidi, anche se le inferenze a riguardo restano incerte (La Vecchia e Negri, 1996).

Una meta-analisi su dieta e rischio di tumore della vescica (Steinmaus et al., 2000) ha stimato un rischio relativo (RR) di 0.7 per elevati consumi di vegetali, di 0.8 per la frutta, e di 1.4 per i grassi. Non è comunque possibile oggi definire con chiarezza una dieta a basso rischio per tumore della vescica.

Infestazioni ed altre patologie urinarie

Il tumore della vescica è molto frequente in Egitto ed in altre regioni ad elevata prevalenza di infestazioni da **Schistosoma haematobium**, responsabile di una flogosi cronica vescicale. La neoplasie squamocellulari sono frequenti in queste aree (Bedwani et al., 1998).

Anche le cistiti croniche, quelle aspecifiche ricorrenti e la calcolosi urinaria sono state correlate a un rischio circa doppio di tumore della vescica. Tuttavia, la precisa quantificazione di questi fattori di rischio resta incerta, anche per gli errori dovuti ad un accurato riscontro di patologie urinarie nei pazienti (Negri et al., 2001).

Farmaci

L'associazione tra frequente consumo di fenacetina e rischio di tumore della vescica ha condotto all'eliminazione di questo analgesico. Un altro farmaco associato al rischio di tumore della vescica è l'antitumorale ciclofosfamide, mentre resta non definita l'associazione con il paracetamolo (Silverman et al., 1996; Negri et al., 2001).

Coloranti per capelli

L'associazione tra coloranti per capelli e rischio di carcinoma della vescica è stata ipotizzata in numerosi studi, sia di coorte che caso-controllo, per un totale di oltre 5.000 casi, ma il RR globale rimane compreso tra 1.0 e 1.1 per le utilizzatrici di coloranti rispetto alle non utilizzatrici, sebbene rischi aumentati siano stati riportati, non concordemente, in alcuni sottogruppi (Gago-Dominguez et al., 2001; 2003; La Vecchia et al., 2001; Andrew et al., 2004).

La professione di parrucchiere o barbiere era stata associata ad aumentato rischio di tumore della vescica in passato (Czene et al., 2003), sebbene non fossero note le esposizioni rilevanti. E' possibile che l'aumentato rischio fosse dovuto a differenze nel fumo o in altre abitudini di vita nei parrucchieri e barbieri rispetto alla popolazione generale (La Vecchia et al., 2001).

Storia familiare

I familiari di primo grado di pazienti con tumori della vescica hanno un rischio circa doppio di sviluppare a loro volta un cancro della vescica, il rischio appare più elevato in giovane età (Negri et al., 2001).

Biomarcatori di suscettibilità

Per esercitare il loro effetto cancerogeno, le amine aromatiche richiedono un'attivazione a specie reattive, che si legano al DNA. Questa attivazione è effettuata da alcuni enzimi codificati da geni, i cui polimorfismi nella popolazione implicano una diversa suscettibilità genetica individuale. In particolare, la N-acetiltransferasi (NAT) è un enzima implicato nella detossificazione delle amine aromatiche. Il gene NAT-2 è polimorfico e circa il 50% della popolazione caucasica è acetilatore lento ossia ha ridotta attività di questo enzima ed è quindi a rischio elevato, di circa il 40%, di sviluppare il tumore della vescica (Vineis et al., 2001).

Più incerto è il ruolo della glutatione-S-transferasi M1 (GSTM1), anch'essa coinvolta nella detossificazione di diversi cancerogeni, anche se è possibile che individui con un allele non funzionante della GSTM1 abbiano un rischio elevato di carcinoma della vescica (Engel et al., 2002).

Il tumore della vescica è comunque oggi la neoplasia per la quale sono meglio comprese e quantificate le interazioni gene-ambiente nel processo di carcinogenesi e quindi, costituisce un esempio dell'importanza dell'epidemiologia molecolare e genetica per la quantificazione dei rischi e la prevenzione.

Il cancro della vescica si classifica secondo i seguenti stadi:

Stadio a

Nello stadio a, il tumore è localizzato solamente alla mucosa della vescica. Lo stadio a si suddivide convenzionalmente in stadio a e stadio is, a seconda del tipo di tumore:

- stadio a, anche detto carcinoma papillare: si presenta come una serie di piccole lesioni che protrudono dalla mucosa della vescica;
- stadio IS, anche detto carcinoma in situ: è tumore piatto, che cresce sulla mucosa di rivestimento della vescica.

Stadio 1

Il tumore ha invaso la mucosa della vescica.

Stadio 2

Il tumore ha invaso la porzione interna o esterna della parete muscolare della vescica.

Stadio 3

Il tumore si è diffuso allo strato adiposo del tessuto circostante e può aver compromesso gli organi riproduttivi (prostata, utero, vagina).

Stadio 4

Il tumore si è diffuso dalla vescica alla parete addominale o pelvica. Il tumore potrebbe aver

infiltrato uno o più linfonodi adiacenti o anche altri organi a distanza.

Cancro della vescica recidivante

Si definisce recidivante il tumore della vescica che si ripresenta dopo il trattamento. La recidiva può svilupparsi nella stessa sede del tumore primitivo oppure in un altro organo.

OPZIONI TERAPEUTICHE

Esistono trattamenti diversi per i pazienti portatori di cancro della vescica.

Alcuni trattamenti sono standard (il trattamento attualmente praticato), altri sono in fase di sperimentazione nell'ambito di studi clinici.

Esistono quattro opzioni terapeutiche standard, che sono:

Chirurgia

- **resezione transuretrale:** tumore di prima osservazione o recidiva superficiale
- **cistectomia radicale:** si esegue quando il tumore ha invaso la parete muscolare o quando il tumore superficiale coinvolge una grossa porzione di vescica. Nell'uomo, il chirurgo asporterà gli organi adiacenti, cioè la prostata e le vescicole seminali. Nella donna, rimuoverà anche utero, ovaie e una porzione di vagina.

Radioterapia

applicazione di radiazioni ionizzanti atte alla distruzione delle cellule neoplastiche e ridurre le dimensioni del tumore. Utilizzata soprattutto a scopo emostatico.

Chemioterapia

Diverse linee di terapia secondo gli schemi attuati dagli Oncologi.

Immunoterapia

Instillazioni endovesicali con BCG o Mitomicina atte a stimolare il sistema Immunitario a realizzare una onco sorveglianza.

Sono attualmente in corso alcuni studi clinici miranti a valutare l'efficacia di nuove modalità terapeutiche, tra le quali:

Chemioprevenzione

Nella chemioprevenzione si utilizzano farmaci, vitamine o altre sostanze per ridurre il rischio di sviluppare un cancro o una recidiva.

Terapia fotodinamica

La terapia fotodinamica (PDT) è un nuovo trattamento che distrugge le cellule tumorali tramite l'uso di farmaci e di un fascio di luce, che ha lo scopo di attivare il farmaco. Il farmaco è somministrato per iniezione in vena e si concentra maggiormente dalle cellule neoplastiche; quindi, tramite un apposito tubo in fibra ottica, si proietta sull'area da trattare un fascio di luce laser che, attivando il farmaco, distrugge le cellule neoplastiche. La terapia fotodinamica non provoca danni seri alle cellule normali.