

## Tumori della vescica e della via urinaria.

Il termine urotelio, coniato da Melicow nel 1945, indica l'epitelio di rivestimento della via escretrice urinaria che si estende dai calici renali all'uretra. È costituito da: a) uno strato di cellule basali cuboidali; b) uno o più strati intermedi di cellule simili alle precedenti, ma di maggiori dimensioni; c) uno strato di cellule superficiali ancora più grandi, simili alle cellule squamose e definite come cellule "ad ombrello" in quanto ciascuna di esse ricopre più cellule dello strato intermedio. Esse si presentano ricoperte da una membrana che riveste un ruolo determinante nel mantenimento dell'impermeabilità del tessuto a composti tossici presenti nell'urina.

Con il termine "UROTELIOMA" si indicano i tumori che derivano dalla trasformazione patologica di questo particolare epitelio. Questi, quindi, si possono localizzare in qualsiasi punto della cosiddetta via escretrice urinaria e cioè la strada che porta l'urina dai reni fino alla vescica e da qui all'esterno attraverso l'uretra.

### Rilievi statistici

Le neoplasie della via escretrice urinaria (**Uroteliomi**) ed, in modo particolare, il carcinoma della vescica presentano un aumento di **incidenza** nei paesi industrializzati, con tassi più elevati negli abitanti delle città rispetto a quelli della campagna.

Circa il 90% dei tumori uroteliali si sviluppa a carico della vescica. Per quanto riguarda le **neoplasie della** via escretrice superiore la localizzazione più frequente è la calico-pielica, mentre a livello del condotto ureterale la sede più colpita è rappresentata dall'uretere pelvico. Negli Stati Uniti il numero stimato di nuovi casi di carcinoma vescicale per il 1996 è di 52.900 con prevalenza nel sesso maschile (circa 41.000 maschi e 12.000 femmine) ed un rapporto maschi/femmine di circa 3:1. La razza bianca è più colpita di quella negra. L'età media alla diagnosi è di circa 65 anni nei maschi e di poco superiore nelle femmine. I tumori in soggetti giovani rappresentano invece lo 0,4-2% di tutte le neoplasie della vescica. L'incidenza annuale per età e per sesso dei tumori della vescica mostra una crescita regolare del numero dei nuovi casi a partire dalla quarta decade per i due sessi. Negli Stati Uniti il carcinoma vescicale si presenta con un costante incremento nelle ultime due decadi salvo una lieve flessione nel solo 1994. Anche il numero dei decessi per questa neoplasia è relativamente costante e, sempre negli U.S.A., è stimabile in circa 10.000 casi all'anno. Alla prima diagnosi, in genere, il 74% dei casi di carcinoma della vescica si presenta come malattia localizzata; il 19% si manifesta in stadio avanzato, ma confinato allo scavo pelvico, ed infine solo il 3% ha metastasi a distanza. La neoplasia costituisce la quarta più comune causa di morte nel sesso maschile e l'ottava nel sesso femminile. I tassi di sopravvivenza sono, ai vari stadi della neoplasia, più bassi per la popolazione negra, rispetto a quella bianca.

I tassi di mortalità per tumore della vescica, in Italia, sono passati da 6,6 a 9,2/100.000 negli ultimi venti anni e per gli anni 1985-1989 risultano pari a 9,2/100.000 nel sesso maschile e 1,3/100.000 nel sesso femminile. Con più di 5.000 decessi all'anno, il carcinoma della vescica è causa del 4,9% dei morti per neoplasia negli uomini e dell'1,7% nelle donne, in Italia. Fra il 1955 ed il 1985 la mortalità in Italia per carcinoma della vescica ha presentato un incremento di oltre il 50% negli individui di sesso maschile di età compresa fra i 35 ed i 64 anni. I valori risultano più che raddoppiati quando si considerano le età più avanzate. Sia i tassi di incidenza che quelli di mortalità incrementano rapidamente con l'aumento dell'età tanto che il carcinoma della vescica rappresenta la quinta più comune causa di morte per cancro negli uomini di età superiore

a 75 anni. Pazienti giovani, al di sotto dei trenta anni, sembrano avere prognosi più favorevole perché si presentano più frequentemente con tumori papillari superficiali di basso grado.

Se esaminiamo i tassi di incidenza annui per tumori maligni nei due sessi (x 100.000 abitanti standardizzati per età sulla popolazione italiana al censimento del 1981), desunti dai Registri Tumori operanti in Italia, risulta come le aree ad elevato sviluppo industriale presentano maggior incidenza di neoplasie vescicali.

### **Fattori eziologici**

Numerosi sono i fattori di rischio conosciuti. Essi includono l'esposizione a prodotti chimici occupazionali ed a fattori ambientali (il fumo di sigaretta, i fattori dietetici, le infezioni croniche, l'abuso di analgesici e di farmaci citotossici, l'irradiazione dello scavo pelvico). Molti carcinomi della vescica sono probabilmente indotti da carcinogeni correlati con fattori ambientali sovrapposti su di una predisposizione genetica. L'azione di cancerogeni professionali ed ambientali, il fumo di sigaretta e non ultimo l'incremento dell'età media della popolazione, possono spiegare l'aumento di incidenza del carcinoma vescicale nei paesi industrializzati. Le noxe oncogene devono infatti esercitare la loro azione sull'urotelio per molti anni perché si sviluppi la neoplasia, che può manifestarsi anche dopo un lungo periodo di latenza dall'esposizione. È forse questo il motivo per cui l'età di comparsa del carcinoma uroteliale è più frequente nella sesta e settima decade di vita, mentre solo raramente la neoplasia viene diagnosticata sotto i quaranta anni ed in giovanissima età. Per quanto riguarda i fattori occupazionali, è stato dimostrato come l'esposizione a composti chimici noti come amine aromatiche (beta-naftilamina, benzidina, 4-aminodifenile "xenilamina", auramina) sia associata al rischio di carcinoma uroteliale. Fra i fattori di rischio vanno considerati anche i fattori ambientali e fra questi inquinanti le alte concentrazioni urbane di smog, per il possibile sinergismo con il fumo di sigaretta. Anche le acque fortemente clorurate potrebbero essere in causa nella genesi della neoplasia. Nel processo di potabilizzazione si formano infatti composti organici alogenati con azione cancerogena.

Se prendiamo in considerazione il fumo di sigaretta, esso rappresenta un fattore eziologico di primo piano nella genesi del carcinoma della vescica nell'uomo.

Per quanto riguarda i fattori alimentari, alcuni studi hanno evidenziato come le neoplasie uroteliali presentino maggior incidenza in presenza di una dieta ad alto contenuto di grassi e povera di frutta e verdura. Un elevato consumo di caffè è stato associato al carcinoma della vescica, ma in assenza di un chiaro rapporto dose-effetto o dose-durata. Si tratta di un rischio probabilmente debole; occorre invece considerare come il consumo di caffè è spesso associato con il fumo di sigaretta. Prendendo in esame altri possibili fattori implicati nella genesi del carcinoma vescicale, dobbiamo ricordare la frequenza di tumori della vescica, in alcune regioni dell'Africa, dovuti ad infestazione delle acque e dei cibi da parte del parassita *Schistosoma Haematobium* (Bilharziosi). La bilharziosi urinaria predispone al cancro della vescica nella sua varietà epidermoidale. Alla parassitosi vescicale è costantemente associata infezione batterica cronica che giuoca sicuramente un ruolo di primo piano nella genesi della neoplasia. L'infezione cronica della vescica è stata frequentemente associata a carcinoma a cellule squamose. Infezione cronica si riscontra anche nei pazienti paraplegici portatori di catetere a dimora, che induce un'azione irritante. Tali pazienti presentano un rischio di cancro della vescica del 2 - 10% che viene diagnosticato in genere quando diventa localmente avanzato. L'incidenza della neoplasia, in questi soggetti, può essere ridotta attuando un controllo efficace dell'infezione e la pratica del cateterismo intermittente. È stato osservato come il

consumo di *farmaci* quali clornafazina, ciclofosfamide e fenacetina si associ al rischio di carcinoma uroteliale quando vengono somministrati in maniera cronica o ad alte dosi.

La *radioterapia* (roentgenterapia o cobaltoterapia), utilizzata per il trattamento di neoplasie pelviche quali il carcinoma della cervice uterina, ma anche le radiazioni ionizzanti, impiegate per la terapia di emorragie uterine disfunzionali, determinano un aumento di rischio di carcinoma della vescica da 2 a 4 volte.

Infine occorre considerare come la familiarità oncologica positiva per tumori del tratto urinario aumenta il rischio relativo in soggetti esposti a cancerogeni ed inoltre come il carcinoma uroteliale sia associato ad alta incidenza di Tumori Primitivi Maligni Multipli (TPMM).

In conclusione nei processi di iniziazione del carcinoma vescicale mostrano una importanza tutta particolare il fumo di sigaretta ed i carcinogeni industriali ed ambientali su cui dovrà essere rivolta una particolare attenzione per una politica di prevenzione primaria al fine di ridurre l'incidenza di questa neoplasia.

È ben documentato come a parità di esposizione ai fattori di rischio noti non tutti gli individui subiscono però le stesse conseguenze patologiche. È stato ipotizzato che la variabilità di risposta all'azione dei cancerogeni sia legata a fattori di origine genetica e cioè a geni di suscettibilità

### **Fattori occupazionali e rischio di carcinoma dell'urotelio**

Storica è l'osservazione di Rehn del 1895 al quale è dovuto il primo riscontro di un aumento di incidenza dei tumori della vescica nei lavoratori dell'industria tedesca che utilizzavano coloranti di anilina. Quaranta anni più tardi Hueper dimostrava l'attività cancerogena vescicale di una amina aromatica nota come beta-naftilamina. Sembrano oggi coinvolti nella carcinogenesi vescicale, più che l'anilina, composti quali naftilamine, benzidine, fucsina, auramina, safranina. L'aumento di rischio di carcinoma vescicale risulta dunque in rapporto a numerosi processi industriali ed occupazionali inclusi la lavorazione del cuoio, della gomma, la manifattura di composti chimici organici, la produzione di gas, la lavorazione dell'alluminio ed il settore dei trasporti; viene imputata anche la tossicità dei gas di scarico dei motori diesel, etc. I carcinogeni industriali (almeno duecento sostanze sono sospettate tali), assorbiti prevalentemente per via transdermica, sarebbero responsabili del 27% dei carcinomi vescicali. L'esposizione occupazionale comporta un 15-35% di casi di carcinoma nel sesso maschile e l'1-6% nel sesso femminile. L'esposizione per due anni in una industria ad alto rischio può determinare la comparsa di una neoplasia dopo molti anni dalla fine dell'esposizione. Il tempo di latenza sarà più corto quando il tempo di esposizione è più protratto. A livello europeo i tassi più elevati di incidenza per carcinomi della vescica si riscontrano in aree ad alta concentrazione di industrie chimiche (Basilea, Varese, Basso Reno)

### **Fumo di sigaretta e rischio di carcinoma dell'urotelio**

Il fumo inalato sarebbe direttamente implicato nel 30-40% dei tumori della vescica ed in particolare nel 50% dei casi nel sesso maschile e nel 31% nel sesso femminile. I fumatori presentano un rischio di sviluppare un carcinoma uroteliale da 2 a 5 volte superiore al rischio della popolazione in generale che incrementa in caso di esposizione a fattori occupazionali. L'uso esclusivo della pipa e del sigaro (fumo non inalato), al contrario, non modifica il rischio relativo di insorgenza del tumore della vescica. Il fumo di sigaretta contiene, infatti, carcinogeni quali l'anilina, la toluidina, l'alfa e beta-naftilamina.

Si dà importanza anche all'acido nicotinico ed ai prodotti della sua ossidazione. Le sostanze mutagene, una volta inalate, passano in circolo e vengono successivamente

eliminate con le urine manifestando azione cancerogena.

È stato osservato come il fumo di tabacco nero implica un rischio 2-3 volte superiore a quello di tabacco biondo ed in generale che il rischio dei fumatori declina abbastanza rapidamente (2-4 anni) una volta cessata l'abitudine. Desgrandchamps, al contrario, in un recente studio del 1995 ha dimostrato che è necessario un minimo di 7-10 anni di astinenza dal fumo per tornare ad un rischio relativo uguale a quello dei non fumatori. La continuazione dell'abitudine al fumo a malattia conclamata sembra condizionare sfavorevolmente l'evoluzione della neoplasia.

### **Fattori genetici e carcinoma dell'urotelio**

I geni di suscettibilità possono influenzare la probabilità di sviluppo di un carcinoma in presenza di specifiche esposizioni occupazionali od ambientali, agendo come modificatori di effetto. L'interazione fra fattori genetici ed ambientali rappresenta un campo di ricerca particolarmente interessante. Studi recenti mettono in evidenza come una diversa capacità di metabolizzazione di agenti xenobiotici ed endogeni può influenzare il rischio di carcinoma uroteliale. Sappiamo, per esempio, che le amine aromatiche, una volta giunti nell'organismo, possono seguire la via dell'N-ossidazione e della glucuronazione a livello epatico e renale con formazione ed eliminazione nelle urine di metaboliti cancerogeni. In alternativa, possono essere sottoposte ad un processo di N-acetilazione con produzione di composti inattivi che non manifestano potere cancerogeno. Un incremento dei processi di N-ossidazione e una diminuzione di N-acetilazione costituiscono pertanto fattori di suscettibilità al carcinoma vescicale. È chiaro quindi che i soggetti cosiddetti *lenti acetilatori* sono da considerare a rischio maggiore di sviluppo di un carcinoma vescicale rispetto ai soggetti *veloci acetilatori*.

Altri studi hanno messo in evidenza come una certa quota di tumori epiteliali siano attribuibili all'aver ereditato un difetto genetico relativo alla capacità di produrre l'enzima glutatione S-transferasi. La popolazione che eredita tale anomalia, stimata nell'ordine del 50%, presenta una ridotta capacità di detossificare alcuni cancerogeni ambientali.

Accanto alla ricerca dei geni di suscettibilità gli studi recenti sono rivolti anche alla scoperta di singoli geni che possano essere di per sé sufficienti a determinare lo sviluppo della neoplasia.