

# A húgyhólyag-recidíva jellemzői felső üregrendszeri daganatos betegekben radikális ureteronephrectomia után

Kovács Petra Terézia dr.<sup>1</sup> ■ Juhász Dániel dr.<sup>1</sup> ■ Módos Orsolya dr.<sup>1</sup>  
 Kocsmár Ildikó dr.<sup>2</sup> ■ Terebessy András dr.<sup>3</sup> ■ Lotz Gábor dr.<sup>2</sup>  
 Szarvas Tibor dr.<sup>1</sup> ■ Nyirády Péter dr.<sup>1</sup> ■ Riesz Péter dr.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Patológiai Intézet, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

**Bevezetés:** Urothelium béleli a vesemedencét, a húgyvezeték, a húgyhólyagot és a húgycső proximális harmadát, így ezen területek bármelyikén kialakulhat átmeneti sejtes carcinoma. A felső üregrendszeri daganatok ritka elváltozások, jelentőségüket azonban az adja, hogy a húgyhólyagban gyakori a recidíva, mely kockázatának felmérésére a mai napig nem alakult ki egységesen elfogadott rizikóbecslés.

**Célkitűzés:** A felső üregrendszeri daganatos betegek adatainak általános jellemzése, illetve a húgyhólyag-recidívára vonatkozó rizikóbecslés.

**Módszer:** A 2005. január 1. és 2016. december 31. közötti időszakban a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján radikális ureteronephrectomiával kezelt betegek adatainak tanulmányozása, statisztikai elemzése.

**Eredmények:** Átmeneti sejtes felső üregrendszeri daganat 135 betegnél igazolódott. A betegeket a műtéttől számítva átlagosan 32 hónapig (SD: 30,25) követték, ezalatt 31 betegnél (23%) találtak húgyhólyag-recidívát, átlagosan 19,6 hónap (SD: 29,7) után. Minél idősebb korban fedezték fel a betegnél a primer daganatot, annál hamarabb észleltek kiújulást a húgyhólyagban ( $p = 0,007$ ). A diagnóziskor ismert magas vérnyomás esetén is szignifikánsan korábban tért vissza az elváltozás ( $p = 0,035$ ).

**Következtetés:** A vizsgálat eredményei alapján az idősebb és multimorbid betegek esetében a daganat hamarabb recidivált a húgyhólyagban, ezért az ő figyelmüket különösen érdemes felhívni a rendszeres, cystoscopiát is magában foglaló ellenőrző vizsgálat fontosságára már a kezelés megkezdésekor.

Orv Hetil. 2020; 161(21): 881–888.

**Kulcsszavak:** felső üregrendszeri daganatok, átmeneti sejtes daganatok, húgyhólyagtumor-recidíva, rizikóbecslés

## Characteristics of bladder recurrence after radical nephroureterectomy in upper urinary tract cancer

**Introduction:** Urothelial cancer can develop in the renal pelvis, ureters, bladder and the proximal urethra as urothelial tissue can be found in these organs. Upper tract urothelial carcinoma is rare but better understanding of the natural history of the disease is important because bladder recurrence often occurs after radical nephroureterectomy.

**Aim and method:** Our retrospective study aims to describe the general characteristics of patients treated with radical nephroureterectomy at the Department of Urology, Semmelweis University, between January 1st, 2005 and December 31st, 2016. Additionally, we aimed to identify risk factors of bladder recurrence after radical surgery.

**Results:** 160 patients had radical nephroureterectomy and 135 of them had urothelial upper urinary tract cancer. The mean follow-up period was 32 months (SD: 30.25), bladder recurrence was diagnosed at 31 patients (23%), the average time for the recurrence was 19.6 months (SD: 29.7). Recurrence occurred significantly earlier among older patients ( $p = 0.007$ ) and it was also associated with hypertension of the patients ( $p = 0.035$ ).

**Conclusion:** Upper tract urothelial cancer recurrence occurs earlier among older and multimorbid patients. Careful watching of these patients (frequent reminder to regular cystoscopy and control examinations) could reduce further complications.

**Keywords:** upper tract urothelial carcinoma (UTUC), bladder tumor recurrence, risk factors

Kovács PT, Juhász D, Módos O, Kocsmár I, Terebessy A, Lotz G, Szarvas T, Nyirády P, Riesz P. [Characteristics of bladder recurrence after radical nephroureterectomy in upper urinary tract cancer]. *Orv Hetil.* 2020; 161(21): 881–888.

(Beérkezett: 2019. december 15.; elfogadva: 2020. február 21.)

### Rövidítések

ACCI = (age-adjusted Charlson comorbidity index) kor szerint igazított Charlson-komorbiditási index; ASA = (American Society of Anesthesiologists) Amerikai Aneszteziológiai Társaság; CIS = carcinoma *in situ*; SD = standard deviáció

Az átmeneti sejtes carcinomák a gyakori daganatok közé tartoznak, ez azonban a húgyhólyagdaganat magas előfordulásának következménye. A felső üregrendszeri daganatok kifejezetten ritka elváltozásnak számítanak [1].

A nyugati országokban az új esetek száma évente kettes, százezer lakosra számítva [2]. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2001 és 2013 között Magyarországon évente átlagosan 120 új megbetegedést észleltek a nők között, és 150-et a férfiaknál, ami százezer lakosra számítva 1,2–1,5 új megbetegedést jelent. A felső üregrendszeri elváltozás lokalizációja nem egyenlően oszlik meg a vesemedence és a húgyvezeték között: a kórismézett daganatok 68%-a a pyelumból indul ki, míg 32%-a az ureterből [3]. A daganat előfordulása az 55–80 éves korosztályban a leggyakoribb, a legmagasabb incidenciát a 70–80 évesek között találjuk [4]. A legfontosabb kockázati tényezőknek a dohányzást, egyes fájdalomcsillapítókat, bizonyos foglalkozásokat, krónikus gyulladást, genetikai tényezőket és a Balkán-nephropatiát tartják [1, 5]. A felső üregrendszeri daganatok 90–95%-át az átmeneti sejtes carcinoma adja. Az elváltozások kis hányadát alkotják a laphámsejtes carcinomák (5–7%), míg az adenocarcinomák mindössze 1–2%-ért felelnek. A nem hámeredetű eltérések rendkívül ritkák, nem érik el az 1%-ot [1, 2].

A húgyhólyagdaganatos betegek 0,7–4,0%-ánál figyelhetünk meg felső üregrendszeri recidívát [6], míg azoknál, akiknek a primer tumora a felső üregrendszerben található, 22–47%-ban újul ki a daganat a húgyhólyagban. A két kórkép együttes előfordulása sem ritka, ez az esetek 17%-ában figyelhető meg [5]. *Golabesk és mtsai* retrospektív kutatásuk során 704 beteg adatait vizsgálták, akiket primer pTaG1, pTaG2, pT1G1, illetve pT1G2 átmeneti sejtes húgyhólyagdaganattal diagnosztizáltak; kezelésként transuretrális reszekciót alkalmaztak. A recidívák többsége a húgyhólyagban jelentkezett, a betegek 2,4%-ánál azonban felső üregrendszeri kiújulás volt megfigyelhető, s ezek 94,1%-a öt éven belül alakult ki [7]. *Volkmer és mtsai* 1986 és 2008 októbere között 1420, radikális cystectomiával kezelt beteg adatait vizsgálták, akik közül 25 esetében alakult ki felső üregrendszeri recidíva. A kiújulás öt éven belüli aránya 2,4%-nak, a 10

éven belüli 3,9%-nak, míg a 15 éven belüli 4,9%-nak bizonyult. A legfőbb rizikófaktoroknak a carcinoma *in situ* (CIS), a folyamatosan visszatérő húgyhólyagdaganat, a nem izominvazív tumor miatt végzett cystectomy és a distalis ureter érintettsége bizonyult. Azon betegek esetében, akiknél egyik rizikófaktor sem volt jelen, a 15 éven belüli kiújulás esélye 0,8% volt, míg 13,5% volt azoknál, akik esetében három vagy mind a négy tényező is fennállt [8].

*Cosentino és mtsai* a két daganattípus együttes megjelenését befolyásoló tényezőkre szerettek volna fényt deríteni. Retrospektív kutatásuk során kizáró tényező volt az anamnézisben előforduló korábbi húgyhólyagtumor, így végül 450 beteg adatait vizsgálták. A tanulmányban 76 betegnél fordult elő együttesen felső üregrendszeri és húgyhólyagdaganat, ami a teljes beteganyag 17%-a. Az eredmények szerint ez elsősorban a felső üregrendszeri elváltozás lokalizációjától függ, ugyanis a vesemedencében megjelenő tumor esetén 10%, a húgyvezeték felső részének érintettsége esetén 18%, míg alsó ureterszakasz esetén 33% volt a húgyhólyag egyidejűleg megjelenő daganatos elváltozása [9].

Mostanáig két elmélet látott napvilágot a felső üregrendszert érintő elváltozást követő gyakori húgyhólyagrecidívát illetően: az első hipotézis szerint ilyenkor üregrendszeren belüli szórás és megtapadás történik, míg a másik szerint a húgyhólyag területe malformation megy keresztül, és így alakul daganattá a folyamatos carcinogen környezet miatt [10]. *Azémar és mtsai* a 2011. évi tanulmányuk során a felső üregrendszeri daganatok utáni húgyhólyag-recidívát befolyásoló tényezőket szeretnék volna meghatározni. A vizsgálatok 15–50%-ában újult ki a daganat a húgyhólyagban, általában két éven belül. Céljuk egy kockázatbecslés létrehozása volt, nem tudtak azonban egyértelmű tényezőket azonosítani, mindössze a korábbi húgyhólyagdaganat előfordulása és a primer daganat multifokálisitása jelent meg gyakrabban ezen esetekben [11]. Mivel az eddigi tanulmányok során a kórlelményben megjelenő húgyhólyagdaganat bizonyult a legerősebb prediktív faktornak a felső üregrendszeri daganat húgyhólyagban való kiújulásának vizsgálata során, 2015-ben *Ishioke és mtsai* retrospektív kutatásukban 754 olyan beteg adatait vizsgálták, akiket radikális ureteronephrectomiával kezeltek, és anamnézisükben nem volt található húgyhólyagdaganat. Egy éven belül a betegek 15%-ánál, míg öt éven belül a betegek 29%-ánál történt kiújulás a húgyhólyagban, mely átlagosan 10 hónap után jelentkezett. Az eredmények szerint a papillaris tumor, a pT2 vagy előrehaladottabb patológiai stádium, a lym-

phovascularis invázió hiánya és a férfinem nagyobb kockázatot jelent a recidíva szempontjából. A rizikóbecslés során három csoportot alkottak a kutatók attól függően, hogy 0 vagy 1 (alacsony kockázatú), 2 vagy 3 (közepes kockázatú), illetve 4 (magas kockázatú) kockázati tényező állt fenn az adott betegnél. Az öt éven belüli húgyhólyagdaganat megjelenésének esélye az előbbi csoportokban 10%, 26% és 44% volt [12].

*Long és mtsai* a kutatásuk során egy olyan rizikóbecslést próbáltak létrehozni, mely segít meghatározni a műtét utáni intravesicalis instillatio szükségességét, ezzel elkerülve az alacsony kockázatú betegek túl-, illetve a magas kockázatú betegek alulkezelését. Vizsgálatukban 2004 és 2012 között négy kínai intézetben radikális ureteronephrectomiával kezelt 685, daganatos beteg szerepelt, majd őket három csoportra osztották: az első csoportba kerültek azok, akik nem kaptak intravesicalis instillatiót, a második csoport tagjai a műtét utáni egy-két héten belül, a katéter eltávolításakor kaptak egyszeri dózisu 30 mg epirubicint 30 percig, míg a harmadik csoport tagjai hosszabb távon, hetente kaptak 30 mg epirubicint, akár hat-nyolcszor. Az első csoport résztvevőinél a három éven belüli, húgyhólyagban való kiújulás aránya 32,2%, a másodikéinál 19,6%, míg a harmadik csoport tagjainál 14,7% volt. Szignifikáns különbség adódott az első és a másik két csoport között, a második és a harmadik csoportról azonban ez nem volt elmondható. Ebben a kutatók a kockázat felmérésére a következő négy tényezőt használták: ureteralis daganat, multifokális tumor, műtét előtti pozitív vizeletcitológia és pozitív sebészi szél. Az alacsony kockázatú csoport tagjai egyik tényezővel sem rendelkeztek, a közepes kockázatúak csak az egyikkel, míg a magas kockázatúak minimum kettővel. Az alacsony kockázatú csoportban a három éven belüli kiújulás esélye 12,8% volt, míg 22,2% volt a közepes kockázatú csoportban és 35,2% a magas rizikójában. Az alacsony kockázatú csoportban nem találtak szignifikáns különbséget az első, a második és a harmadik csoport tagjai között. A közepes rizikójú csoportban magasabb recidívaarányt találtak azoknál, akik nem kaptak intravesicalis kemoterápiát, szignifikáns különbség azonban nem született a kemoterápia alkalmazott hosszától függően. A magas kockázatú csoportban a legkevesebb kiújulást a hosszan alkalmazott instillationál találták, bár a különbség nem bizonyult szignifikánsnak [10].

*Hashimoto és mtsai* retrospektív kutatásuk során 1996 és 2014 között 144, radikális ureteronephrectomiával kezelt beteg adatait tanulmányozták. Az eredmények szerint 63 betegnél újult ki a daganat a húgyhólyagban, aminek független előrejelzőjének a makroszkópos vérvizelés és a műtét előtti kreatininszint bizonyult [13].

Mint az előzőekből is látható, egyelőre nem sikerült teljességgel felmérni az intravesicalis recidíva kockázatának fő tényezőit, azonban több kutatás is foglalkozik a témával.

Tanulmányunk célkitűzései között a felső üregrendszeri daganat miatt ureteronephrectomiával kezelt be-

tegcsoport általános jellemzése és a szakirodalomban közölt adatokkal való összehasonlítása mellett a húgyhólyag-recidívát meghatározó tényezők azonosítása szerepelt. Célunk volt egy rizikóbecslés létrehozása, mellyel egyértelműen meghatározható, kik azok a magasabb rizikójú betegek, akiknél a szoros utánkötés még inkább elengedhetetlen.

## Módszer

A vizsgálat során a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 2005. január 1. és 2016. december 31. között radikális ureteronephrectomiával kezelt betegek adatait gyűjtöttük össze a MedSol egészségügyi informatikai rendszer segítségével, majd a nyert információkat SPSS 24.0 statisztikai programmal (IBM Corporation, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) elemeztük ki. A vizsgálatok során khi-négyzet-, Mann-Whitney-féle U- és Kruskal-Wallis-próbát alkalmaztunk.

*Raman és mtsai* tanulmánya nyomán osztottuk fel a mintát a tünetek szerint három csoportra. Az első csoportba kerültek azok, akik semmilyen tünetre nem panaszkodtak, daganatukat a véletlennek köszönhetően fedezték fel. A második csoportba a lokális tünetekről beszámolókat tartoztak, míg a harmadik csoportot már a daganat szisztémás hatásait elszenvedők alkották. Elemzéseket ezen csoportok felhasználásával is végeztünk.

A diagnosztizált primer elváltozást csoportosítottuk annak lokalizációja szerint, így uretert érintő és kizárólag a pyelonban előforduló csoportokra osztottuk a daganatokat. A húgyvezetékéből kiinduló daganatokat tovább csoportosítottuk aszerint, hogy annak a felső, középső vagy alsó szakaszán található-e az elváltozás.

A betegek kísérő betegségeiről nyert jelentős, könnyen kezelhető adattól és a hipertóniánál észlelt szignifikanciától vezérelve három csoportba osztottuk a betegeket a jelen lévő kísérő betegségek száma szerint. Az első csoportba azok kerültek, akiknél semmilyen kísérő betegség nem állt fenn, a második csoportot az egy, míg a harmadik csoportot a két vagy annál több egyéb kórral rendelkezők alkották.

## Eredmények

2005. január 1. és 2016. december 31. között 160 radikális ureteronephrectomiát végeztek a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján. Hat beteg esetén a hiányos dokumentáció miatt kevés adat állt rendelkezésünkre a betegségükről, így a statisztikai elemzés során őket nem vettük figyelembe. A műtét után 17 betegnél a gyanított átmeneti sejtes carcinoma helyett más betegség igazolódott, többek között endometriosis, krónikus gyulladás következményeként kialakuló granulációs szövet, a daganatos betegségek közül pedig a vesesejtes carcinoma, a prosztatadaganat és a non-Hodgkin-lymphoma okozott differenciáldiagnosztikai problémát. A fennmaradó 136 beteg közül 135 esetén a szövettan

1. táblázat | A dohányzás megoszlása a mintában

	N	%
Nem dohányzók	35	26,0
Dohányzók	67	49,6
Hiányzó adat	33	24,4
Összes	135	100,0

2. táblázat | A dohányzás nemek közötti megoszlása

		Férfi	Nő	Összes
Nem dohányzók	N	24	11	35
	%	35,8	31,4	34,3
Dohányzók	N	43	24	67
	%	64,2	68,6	65,7
Összes	N	67	35	102
	%	100,0	100,0	100,0

3. táblázat | A mintában megjelenő kísérő betegségek gyakorisága

N (összes) = 135		
	N	%
Hypertonia	93	68,9
Mélyvénás trombózis	11	8,1
Diabetes mellitus	33	24,4
Endokrin zavar	8	5,9
Pulmonológiai betegség	34	25,2
Cardiovascularis betegség	47	34,8
Neurológiai betegség	15	11,1
Daganatos betegség	26	19,3

urothelialis elváltozást igazolt, míg egyetlen esetben plancellularis tumor állt a panaszok háttérében. Évente átlagosan 12 új beteget diagnosztizáltak a klinikán. Az esetek száma a 12 év alatt emelkedett, közöttük gyakrabban fordultak elő férfiak.

A betegek 63,5%-a férfi, míg 36,5%-a nő. A betegek átlagos életkora a daganat felfedezésekor 68,3 év volt. A legfiatalabb beteg 45, míg a legidősebb beteg 90 évesnek bizonyult. A két nem között nem volt életkor szerinti különbség a betegség diagnosztizálásakor.

A dohányzás az egyik legfőbb kockázati tényező, így ebben a mintában is megvizsgáltuk ennek előfordulását. A betegadatok kigyűjtésénél nemcsak a daganat felfedezésekor dohányzó betegeket tekintettük fokozott rizikójúnak, hanem azokat is, akiknek az anamnézisében bármikor előfordult a dohányzás. A kapott eredmények az 1. táblázatban láthatók: jól kitűnik, hogy bár az esetek 24,4%-ában nem szerepelt adat a dohányzásra vonatkozóan, a betegek legalább 49,6%-a dohányzott valamikor az élete során. A 2. táblázatban azon 102 beteget tüntettük fel, akiknél az anamnézisben találtunk adatot a

4. táblázat | A csoportosított tünetek megoszlása a mintában

	N	%
Véletlen lelet	20	14,8
Lokális tünetek	101	74,8
Szisztémás tünetek	5	3,7
Hiányzó adat	9	6,7
Összes	135	100

5. táblázat | A daganat oldaliságának megoszlása

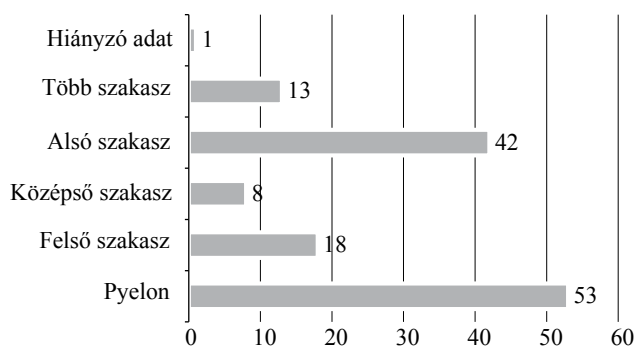
		Összes
Bal	N	77
	%	57,0
Jobb	N	57
	%	42,3
Kétoldali	N	1
	%	0,7
Összes	N	135
	%	100,0

dohányzási statusra vonatkozóan. A dohányzás megoszlása a nemek között a felső üregrendszeri daganatban szenvedők körében nagyjából hasonló, kismértékben magasabb a rizikófaktor előfordulása a nők körében, a különbség azonban nem szignifikáns.

A 3. táblázatban a betegek kísérő betegségeire vonatkozó adatokat láthatjuk, melyekből azonnal kitűnik, hogy a betegek 68,9%-a szenved magasvérnyomás-betegségben. A második leggyakrabban előforduló kísérő betegségek a cardiovascularis kórképek, kivéve a magas vérnyomást, a harmadik helyen pedig a különböző pulmonológiai betegségek állnak. A daganatos betegségek alatt a nem húgyúti rendszert érintő, az anamnézisben előforduló rosszindulatú daganatokat jelentettük meg, melyek a betegek 19,3%-át jellemezték.

A betegség tünetei közül a leggyakoribbnak a vérvizelés bizonyult, ez a betegek 64,5%-ára volt jellemző; közülük 54,1% makroszkópos vérvizelés volt. A második leggyakoribb tünet a deréktáji fájdalom volt, mely a betegek 25,2%-ánál fordult elő. Dysuriás a betegek 7,4%-a volt, ezen tünetek együttes előfordulása sem volt ritka a mintában. A kezdeti tünetre vonatkozó információ hiányzott az esetek 6,7%-ában. A Raman és mtsai nyomán csoportosított tünetek megoszlását a 4. táblázatban tüntettük fel, ebből látható, hogy a betegek 74,8%-ánál a lokális tünetek fennállásakor fedezték fel a daganatot.

Az elváltozás oldaliságát vizsgálva több esetben diagnosztizáltunk bal oldali tumort, és egy esetben a betegség mindkét oldali felső üregrendszert érintette (5. táblázat). A nemek közti megoszlást vizsgálva a férfiaknál gyakoribb volt a bal oldali daganat, míg a nőkre a jobb oldali elváltozás volt a jellemző, a talált eltérés azonban nem szignifikáns.



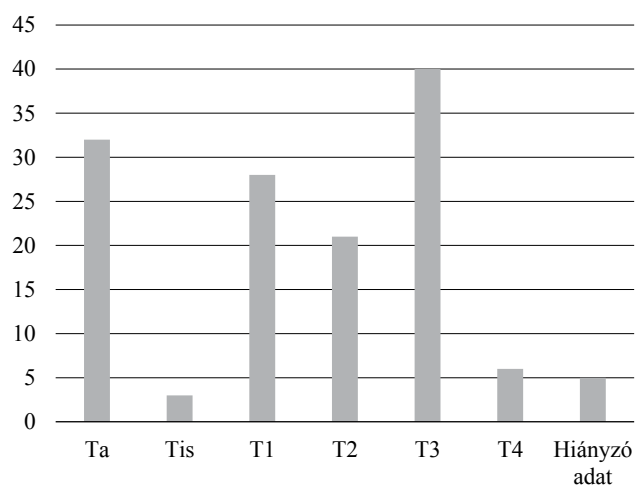
1. ábra | A daganatnak az ureterérintettség szerinti százalékos megoszlása

A daganatok lokalizációját vizsgálva 53 esetben volt kizárólag a pyelon érintett, míg a többi betegnél érintett volt a húgyvezeték valamelyik szakasza. Az ureterben megjelenő daganatokat csoportosítottuk aszerint is, hogy a szerv felső, középső vagy alsó szakaszán található-e a vizsgált elváltozás (1. ábra). Amennyiben a daganatos elváltozás érintette az uretert, az főként annak az alsó szakaszán alakult ki.

A 2. ábrán a daganat szöveti infiltráltságának megoszlását tüntettük fel a mintában. A leggyakrabban, negyven esetben pT3-as stádiumban fedeztük fel a daganatot. Ezután megvizsgáltuk a daganatok differenciáltsági fokát: az elváltozások 57,8%-ára G2, 28,1%-ára G3, míg mindössze 5,2%-ára G1 malignitási fok volt jellemző.

A mintában a betegeket a műtéttől számítva átlagosan 32 hónappig (SD: 30,25) követtük az elsődleges daganat kiújulása után kutatva. Az ellenőrzések során 135 betegből 31-nél, az esetek 23%-ában találtunk recidívát a húgyhólyagban, átlagosan 19,6 hónap (SD: 29,7) után, volt azonban olyan beteg, akinél a kiújulás már két hónapon belül jelentkezett; ám előfordult az is, hogy több mint 10 év után (125,4 hónap) fedeztek fel új elváltozást a hólyagban.

A 31 beteg 71%-a férfi ( $n = 22$ ), míg a nők közül 9 esetben jelentkezett recidíva; a talált különbség azonban



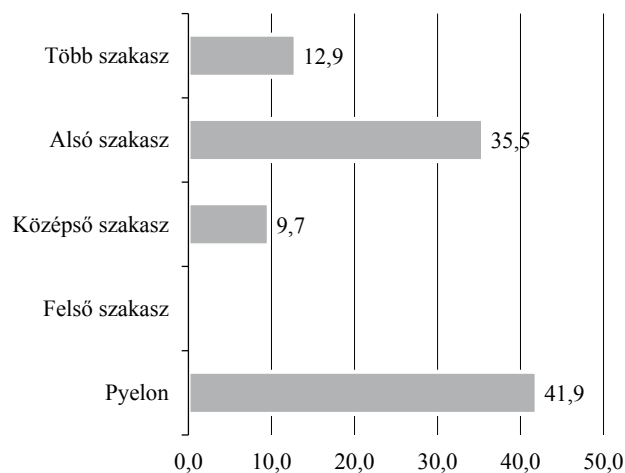
2. ábra | A primer daganat T-stádium szerinti megoszlása

nem bizonyult szignifikánsnak. Ezután megvizsgáltuk különböző változók esetén a húgyhólyagban kiújuló átmeneti sejtes carcinoma megjelenésének gyakoriságát. A vizsgált 31 betegből 26 esetben ismertük a dohányzási statuszt, ebből 18 ember dohányzott valamikor élete során, míg mindössze nyolcan éltek füstmentes életet, az eltérés azonban nem bizonyult szignifikánsnak.

Számos kutatás kiemelte az anamnézisben előforduló korábbi húgyhólyagdaganat kockázatemelő tulajdonságát. Ebben a mintában 29 beteg kórtörténetében volt fellelhető a korábban előforduló elváltozás: ebből mindössze 7 esetben recidivált a daganat a műtét után, míg 24 betegnél terhelő anamnézis nélkül tért vissza, így a vizsgált mintában a kiújulást emelő kockázat nem volt kimutatható.

Az elsődleges daganat lokalizációját vizsgálva egy esetben hiányzott az erre vonatkozó adat, míg 55 uretertumorból 14 esetben, 53 pyelondaganatból 12 esetben, 17, a pyelont és az uretert is érintő daganatból 4 esetben igazolódott a húgyhólyagban kiújulás. A 9, pyeloureteralis átmenetben elhelyezkedő daganat esetén nem volt tapasztalható recidíva.

Az elemzés során vizsgáltuk a műtét után a szövettani vizsgálatból kiderülő sebszél-pozitivitásnak, a tumorban előforduló nekrozisnak, illetve az érbetörésnek a húgyhólyag-recidíva kockázatát növelő esélyét. Pozitív sebési szél mindössze 5 betegnél fordult elő, a recidívamentes csoportban pedig 16-nál, így ez nem hozható összefüggésbe a vizsgált változóval. Tumornekrozist 41 esetben írtak le, ebből 10 betegnél történt a hólyagban kiújulás, míg 94-nél nem észleltek nekrozist, ebből 21 esetben újult ki az elváltozás. A patológiai vizsgálat 23 esetben igazolta a daganat érbetörését, ebből 7 esetben visszatért a daganat a hólyagban (30,8%), míg abból a 112 esetből, melynél nem volt érbetörés a mintában, 24 esetben recidivált az elváltozás (21,4%). A talált különbség mértéke azonban a két utóbbi változónál sem érte el a szignifikancia szintjét.



3. ábra | A hólyagban kiújuló elváltozásoknak az ureterszakaszok szerinti százalékos megoszlása

A 3. ábrán feltüntettük az intravesicalis recidívát adó elsődleges daganatok pontos, az ureter három szakasza szerinti elhelyezkedését. Az esetek 41,9%-ában az ureter semelyik szakaszán nem volt található daganatos szövet. Felsőszakasz-érintettség esetén ebben a mintában nem alakult ki a hólyagban kiújulás, míg 11 betegnél, az esetek 35,5%-ában alsó ureterszakasz-érintettség esetében történt a visszatérés. Látható, hogy a recidívált esetek kicsivel több mint felénél, a betegek 58,1%-ánál az ureterben kimutatható volt a daganatos elváltozás, a talált különbség azonban nem érte el a szignifikancia szintjét.

Műtét után szisztémás kemoterápiás kezelést indítottunk 38 betegnél, ebből 13 esetben történt intravesicalis kiújulás; khi-négyzet-próbával vizsgálva szignifikáns eltérést észleltünk. Az adjuváns terápiaiban részesülők körében gyakoribb volt a kiújulás, amit az előrehaladott betegség okozhatott, azonban a T-stádiummal és a differenciáltsággal összehasonlítva a recidíva gyakoriságát szignifikáns összefüggést nem észleltünk.

A hólyagban létrejövő recidíva vizsgálatokor kíváncsiak voltunk arra is, hogy néhány tényező hatására vajon hamarabb alakul-e ki a vizsgált elváltozás. A 4. ábrán a vízszintes tengelyen a betegek kora található a daganat felfedezésekor, ennek függvényében ábrázoltuk a húgyhólyag-recidíva felfedezéséig eltelt időt a műtétet követően. Kiderült, hogy minél idősebbek voltak a betegek a daganat felfedezésekor, annál hamarabb tért vissza a műtéttől számítva a hólyagban az elváltozás. A Spearman-féle rangkorrelációs együttható  $-0,477$ , az összefüggés szignifikánsnak bizonyult ( $p = 0,007$ ).

A vizsgált 31 esetből 16 betegnél volt jelen hypertonia mint kísérő betegség, ezekben az esetekben a húgyhólyag-recidíva megjelenéséig eltelt idő rövidebb volt. A talált eltérés szignifikánsnak bizonyult (5. ábra).

A módszertannál ismertetett módon a betegeket három csoportba osztottuk a kísérőbetegségek száma szerint, majd megvizsgáltuk ezen csoportok és az intravesi-

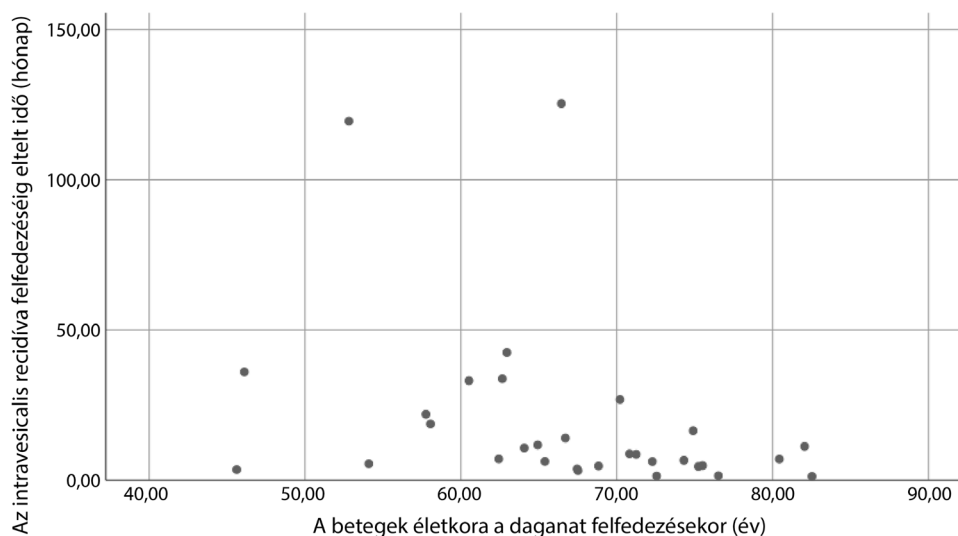
calis kiújulás közti összefüggést. Recidíva a leghamarabb a két vagy annál több kísérő betegséggel rendelkezőknél jelentkezett, míg a legkésőbb az első csoportban, amelyben kísérő betegség nem volt jelen a diagnóziskor, az eltérés azonban nem érte el a szignifikanciaszintet ( $p = 0,145$ ).

## Megbeszélés

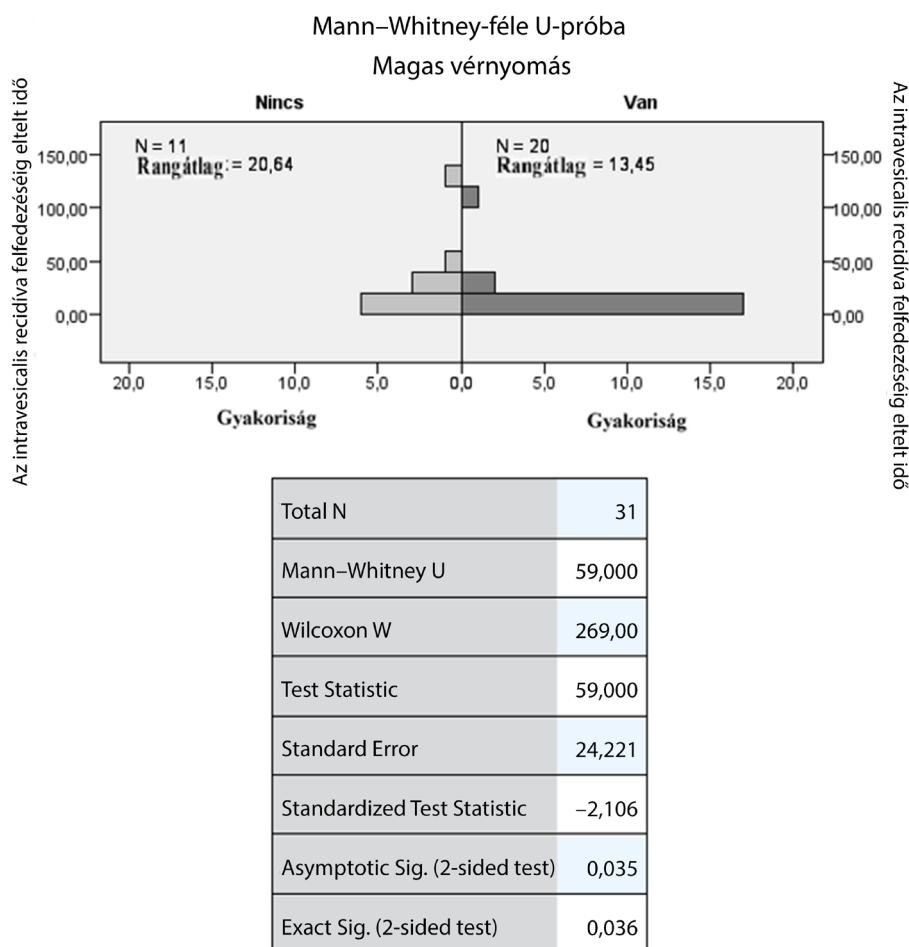
Retrospektív kutatásunkból kiderül, hogy a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 12 év alatt 135 betegnél igazolódott a felső üregrendszeri átmeneti sejtis carcinoma diagnózisa. Évről évre egyre több esetet diagnosztizáltunk. A betegek átlagéletkora szintén összecseng a korábban részletezett kutatások eredményeivel.

A dohányzás mint a daganat legfőbb rizikótényezője nagy arányban, 49,6%-ban fordult elő biztosan a betegeknek, még úgy is, hogy az esetek 24,4%-ában nem volt feltüntetve a dohányzási status a betegdokumentációban. A betegek 68,9%-ánál jelen volt a magas vérnyomás mint társbetegség, amiben valószínűleg a minta magas átlagéletkora is szerepet játszhat.

Eredményeinket Raman és mtsai kutatásával is összehasonlítottuk, ahol 33%-ban fedezték fel véletlen leletként az elváltozást, 61%-nál lokális tünetek hívták fel a figyelmet, míg a betegek 6%-ánál már szisztémás tünetek is jelen voltak a diagnóziskor. Klinikánkon kisebb arányban fedeztük fel véletlen leletként az elváltozást; legfőképpen a lokális tünetek domináltak a betegmintában, a betegek háromnegyede helyi panaszokkal érkezett [14]. A betegek több mint kétharmada panaszolt hematuriát (elsősorban makroszkópos vérzést), mely a tanulmányokkal egybevágóan a leggyakoribb tünetnek bizonyult. Deréktáji fájdalomról a betegek negyede számolt be, míg vizeletelési nehézségről kevesebb mint a tizede. Ezek az adatok megfelelnek az irodalomban közölt eredményeknek [5]. A mintában gyakoribbnak bizonyult a



4. ábra | A húgyhólyag-recidíváig eltelt idő és a betegek életkora közötti összefüggés



5. ábra | A magas vérnyomás és a húgyhólyag-recidíva megjelenéséig eltelt idő kapcsolata

bal oldali elváltozás (57%), míg korábbi tanulmányokban közel azonos előfordulásról számoltak be a jobb és a bal oldal tekintetében [15]. A daganatot a legtöbbször T3-stádiumban fedezték fel, az esetek harmada tartozott ebbe az osztályba. A szakirodalom adatai szerint a felső üregrendszeri elváltozások 60%-a a felfedezés pillanatában már izominvazív [5], ami a jelen mintában az elváltozások közel felére volt igaz.

A betegek átlagos követési ideje 32 hónap volt. A mintából 31 főnél, az esetek 23%-ában következett be ezen időszak alatt húgyhólyag-recidíva, átlagosan 19,6 hónap után. A szakirodalom adatai szerint a betegek 15–50%-ánál és általában két éven belül újul ki az elváltozás a hólyagban, a mi eredményünk is egybevág ezekkel az adatokkal [11]. Az esetek egyforma arányban indultak ki az ureterből és a pyelonból, mintegy hetedik pedig pyelonban és ureterben is megjelenő daganatból fejlődött ki, így – a korábbi kutatásokkal szemben, amelyekben egyértelműen gyakoribbnak bizonyult az ureteralis daganat utáni recidíva [16] – mi nem találtunk szignifikáns eltérést a lokalizáció és a kiújulás között. Annyi elmondható, hogy a mintában, amennyiben csak az ureter felső szakasza volt érintett, akkor kiújulást nem tapasztaltunk, míg abból az 58,1%-ból, ahol a húgyvezeték érintett volt, 35,5% az alsó szakaszból recidivált. Több kuta-

tás is fokozott rizikójúnak tekinti azt a beteget, akinek az anamnézisében szerepel korábbi húgyhólyagdaganat [11, 12], ez a mi mintánkban azonban nem igazolódott (a 31 főből mindössze hétre volt igaz).

Meglepő eredményt nyújtott, hogy a szisztémás kemoterápiában részesülő betegeknél szignifikánsan magasabb volt a húgyhólyag-recidíva megjelenése. A szakirodalom áttekintése során az eredmények a szisztémás kemoterápia jótékony hatásának tekintetében is megoszlanak. Több kutatás bizonyította az adjuváns kemoterápia hatékonyságát, találunk azonban eredményeket ennek ellenkezőjéről is: *Jazayeri és mtsai* metaanalízise a húgyhólyag és a felső üregrendszeri daganatok kemoterápiára adott válaszát vizsgálta. Míg eredményeik alapján a húgyhólyagtumoros betegek daganatmentes, daganat-specifikus és teljes túlélését is javította a kiegészítő terápia, addig a felső üregrendszeri elváltozásoknál a jótékony hatás halványabban észlelhető, a teljes túlélés vizsgálata során pedig nem is mutatható ki [17].

A diagnóziskor ismert magas vérnyomás esetén a későbbiekben szignifikánsan hamarabb jelentkező kiújulást észleltünk. A szakirodalomban kifejezetten a magas vérnyomással észlelt hasonló eredményt nem találtunk, számos cikk beszámol azonban a magasabb ACCI- (age-adjusted Charlson comorbidity index) és ASA- (American

Society of Anesthesiologists) pontszám esetén tapasztalható kedvezőtlen daganatspecifikus túlélésről [18]. Eredményeink alapján a több társbetegséggel rendelkező betegeknek hamarabb várható a kiújulás megjelenése, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak. Az anamnézisben megjelenő korábbi húgyhólyagdaganat, a sebszél-pozitivitás, a tumornekrózis, az érbetörés nem jelentett rizikónövekedést.

További elemzések végzésével kiderült, hogy minél idősebb korban fedeztük fel a betegnél a primer daganatot, annál hamarabb újult ki a húgyhólyagban a műtét után; ez az eltérés szignifikánsnak is bizonyult, ami egybevág Petrelli és mtsai eredményével, ahol a magasabb életkorban diagnosztizált betegség rosszabb prognózissal járt [19].

A klinikai vizsgálat bemutatását azért is tartottuk érdekesnek, mert a hazai irodalomban nem található a felső üregrendszeri daganatok követését és a húgyhólyagban való kiújulását górcső alatt vizsgáló közlemény.

A vizsgálat eredményei alapján összefoglalásként kijelenthető, hogy az idősebb és a multimorbid betegek esetében a daganat hamarabb recidivált, ezért az ő figyelmüket érdemes felhívni arra, hogy daganatuk a leg gondosabb ellátás ellenére is nagyobb eséllyel újulhat ki a húgyhólyagban. Esetükben még nagyobb a jelentősége a rendszeres ellenőrző vizsgálatnak, a cystoscopiának és a beteg és a kezelőorvos közötti szoros együttműködésnek.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Adatgyűjtés: J. D., K. P. T., K. I. Szakirodalmi áttekintés: R. P., L. G., M. O., Sz. T., Ny. P. Statisztikai elemzés: T. A., Sz. T. A kézirat megírása: K. P. T. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

## Irodalom

- [1] Riesz P. Transitional cell carcinoma (TCC) of the renal pelvis and ureter. In: Romics I. (ed.) Textbook of urology. 2nd revised edition. [A pyelum- és ureterdaganatok. In: Romics I. (szerk.) Az urológia tankönyve. 2. átdolgozott kiadás.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2010; pp. 137–139. [Hungarian]
- [2] Jarrard DF. Urothelial tumors of the renal pelvis and ureters. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/452449-overview#a5> [accessed: September 28, 2016].
- [3] National Cancer Registry. [Nemzeti Rákregiszter.] Available from: <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika> [accessed: September 28, 2016]. [Hungarian]
- [4] Riesz P. Transitional cell carcinoma (TCC) of the renal pelvis and ureter. In: Tulassay Zs, Matolcsy A. (eds.) Textbook of oncology. [A vesemedence és az ureter tumorai. In.: Tulassay Zs, Matolcsy A. (szerk.) Az onkológia tankönyve.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011; pp. 440–441. [Hungarian]
- [5] Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. Eur Urol. 2015; 68: 868–879.
- [6] Ayyathurai R, Soloway MS. Monitoring of the upper urinary tract in patients with bladder cancer. Indian J Urol. 2011; 27: 238–244.
- [7] Golabeski T, Palou J, Rodriguez O, et al. Long-term bladder and upper urinary tract follow-up recurrence and progression rates of G1–2 non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. Urology 2017; 100: 145–150.
- [8] Volkmer BG, Schnoeller T, Kuefer R, et al. Upper urinary tract recurrence after radical cystectomy for bladder cancer – who is at risk? J Urol. 2009; 182: 2632–2637.
- [9] Cosentino M, Palou J, Gaya JM, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. World J Urol. 2013; 31: 141–145.
- [10] Long X, Qi L, Zu X, et al. Prevention of recurrent bladder tumors after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: an individualized selection strategy based on patient risk stratification is needed. Urol Int. 2017; 98: 312–319.
- [11] Azémar MD, Comperat E, Richard F, et al. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. Urol Oncol. 2011; 29: 130–136.
- [12] Ishioka J, Saito K, Kijima T, et al. Risk stratification for bladder recurrence of upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. BJU Int. 2015; 115: 705–712.
- [13] Hashimoto T, Nakashima J, Kashima T, et al. Clinical significance of preoperative renal function and gross hematuria for intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Int J Urol. 2017; 24: 111–116.
- [14] Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol. 2011; 29: 716–723.
- [15] Kirkali Z, Tuzel E. Transitional cell carcinoma of the ureter and renal pelvis. Crit Rev Oncol Hematol. 2003; 47: 155–169.
- [16] Yoo S, You D, Song C, et al. Risk of intravesical recurrence after ureteroscopic biopsy for upper tract urothelial carcinoma: does the location matter? J Endourol. 2017; 31: 259–265.
- [17] Jazayeri SB, Liu JS, Weissman B, et al. Comparison of adjuvant chemotherapy for upper tract versus lower tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Curr Urol. 2019; 12: 177–187.
- [18] Kluth LA, Xylinas E, Kent M, et al. Predictors of survival in patients with disease recurrence after radical nephroureterectomy. BJU Int. 2014; 113: 911–917.
- [19] Petrelli F, Yasser Hussein MI, Vavassori I, et al. Prognostic factors of overall survival in upper urinary tract carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urology 2017; 100: 9–15.

(Kovács Petra Terézia dr.,  
Budapest, Üllői út 26., 1085  
e-mail: kovacs.petra@med.semmelweis-univ.hu)