

Nem izominvazív hólyagtumoros betegek analízise klinikopatológiai szempontból Heves megyében

Monyók Ádám dr.¹, Sereg Róbert dr.¹, Vass István dr.¹, Vadnay István²,
Kis Zsuzsanna dr.³, Lovasné Avató Judit dr.⁴, Mansour Bassel dr.¹

¹Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Urológiai Osztály, Eger (osztályvezető: Mansour Bassel dr.)

²Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Patológiai Osztály, Eger (osztályvezető: Fullajtár Borbála dr.)

³Markhot Ferenc Oktatókórház és Rendelőintézet, Radiológiai Osztály, Eger (osztályvezető: Kis Zsuzsanna dr.)

⁴Budapesti Gazdasági Egyetem, Üzleti Elemzés Módszertan Tanszék, Budapest (intézményvezető: Heidrich Balázs dr.)

Levelezési cím: Monyók Ádám dr.
Markhot Ferenc Oktatókórház
és Rendelőintézet
3300 Eger,
Knézh Károly utca 1.
E-mail: adammonyok@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzés: A szerzők retrospektív tanulmányának célja a nem izominvazív (NMIBC) hólyagdaganatok sajátosságainak felmérése ellátási területükön belül. Eredményeikkel javítani szeretnék a húgyhólyagtumrok diagnosztikáját, valamint pácienseik morbiditását illetve mortalitását.

Betegek és módszer: Magyarországon Heves megyében 2009 és 2013 között, 305 húgyhólyagtumoros beteget operáltak (transurethralis húgyhólyagtumor-reszekció – Tu-TUR). A vizsgálati anyagukban az 1973-as WHO-besorolás szerint az NMIBC-betegek aránya 64,05%. Átlagosan 2-szer nagyobb az NMIBC előfordulási aránya a férfiaknál, mint a nőknél.

Eredmények: A nem izominvazívként igazolt tumorkok cisztoszkópos fizikai megjelenésének jellemzőit elemezve az esetek 20%-ában 3 cm-nél nagyobb tumort találtak. A tumorkok 30%-a multiplex megjelenést mutatott a felfedezéskor.

A nem izominvazív tumorkok közül a 180 vizsgált beteg 20%-ánál volt recidíva. Ezek megoszlása 58,33%-a pT1-G1, 30,55%-a pT1-G2, 8,33% pTa-G1, 2,79%-a pedig pTa-G2 volt. Minél magasabb volt a korcsoport, annál rosszabb lett a vizeletcitológiai lelet ($p=0,036$) és a grade ($p=0,023$).

Gyenge összefüggést találtak a tumor mérete, helye, valamint a grade között ($p=0,26$). Nagyobb méret esetén magasabb grade-et állapítottak meg.

Statisztikailag szintén magasabb T-értéket találtak nagyobb méret esetén ($p=0,2$), valamint nagyobb méret esetén hamarabb újult ki a tumor ($p=0,26$).

Megbeszélés: A szerzők adataik elemzésével szeretnék képet adni a magyarországi, azon belül is a Heves megyei húgyhólyagtumoros betegpopuláció sajátosságairól, ezek alapján javítani a korai és pontos diagnosztikát.

KULCSSZAVAK

HÚGYHÓLYAGTUMOR, NEM IZOMINVAZÍV, MORBITÁS, MORTALITÁS, VIZELETCTOLÓGIA, KLINIKOPATOLÓGIA

Clinicopathological analysis of patients with non-muscle invasive bladder cancer

SUMMARY

Aims: The aim of the retrospective study by the authors is to assess the properties of non-muscle invasive (NMIBC) bladder tumours within our field of care. With our results, we would want to improve the diagnosis of bladder tumours, as well as the morbidity and mortality of our patients.

Material and methods: Between 2009 and 2013, 305 bladder tumour patients were operated with transurethral resection (Tu-TUR) in Heves County, Hungary. Based on the 1973 WHO classification in our study paper, the proportion of NMIBC patients is 64.05%. On the average, the incidence of NMIBC is twice as high in men as in women.

Results: Analysing the characteristics of cystoscopy physical appearance of tumours that have been confirmed as non-muscle invasive, we found tumours larger than 3 cm in 20% of the cases. 30% of the tumours showed multiplex appearance at the time of discovery.

Of the non-muscle-invasive tumours, 20% of the 180 patients studied the tumour recurred. These were 58.33% pT1-G1, 30.55% pT1-G2, 8.33% pTa-G1 and 2.79% pTa-G2.

The higher the age group, the worse the urine cytological record ($p=0.036$) and grade ($p=0.023$) became.

We found a weak correlation between tumour size, location, and grade ($p=0.26$). For larger sizes, a higher grade was established. Statistically, we also found a higher T value for larger size ($p=0.2$) and for larger sizes, the tumour recurred earlier ($p=0.26$).

Conclusion: The authors would like to give a comprehensive picture of the bladder cancer patient population in Hungary especially in Heves County and to improve the early and accurate diagnosis and treatment of patients based in their data.

KEYWORDS

BLADDER CANCER, NON-MUSCLE INVASIVE, MORBIDITY, MORTALITY, CYTOLOGICAL ANALYSIS, CLINICOPATHOLOGY

Bevezetés

A transitiocellularis (TCC) hólyagtumor az egyik leggyakrabban előforduló húgyúti tumor világszerte. Az újonnan felfedezett tumorok 75%-a nem izominvazív (NMIBC), a fennmaradó 25% pedig izominvazív (MIBC) (1). Az NMIBC esetében a recidíva aránya adjuváns kezelés nélkül 50-70%, a progresszió aránya 10-20% közé tehető a MIBC felé (2).

A világméretű életkor-standardizált előfordulási arány férfiaknál 9, nőknél pedig 2 fő 100 000 főre nézve (2012) (3). Az Európai Urológus Társaság nem izominvazív tumorokra vonatkozó adatai szerint az EU-ban a férfiakat tekintve 19,1, nőknél pedig 4:100 000 ez az arány (3). A húgyhólyagtumor a világon a 6. leggyakoribb ráktípus férfiaknál, míg nőknél a 17. Magyarországon összesítésben a 4., férfiakra vonatkoztatva az 5. leggyakoribb daganatos megbetegedés. A magyar nők a 2. helyet foglalják el a hólyagrák előfordulásának gyakoriságában a világon a World Cancer Research Found adatai szerint (2018) (4). Magyarországon évente 3239 új beteget diagnosztizálnak húgyhólyagtumorról, az éves mortalitás 978 fő (Globocan 2020), a férfiak között a 6. leggyakoribb daganatos haláloknak tekinthető (4).

Az utóbbi évtizedekben jelentős, pozitív változás állt be Európában a húgyhólyagrák miatti elhalálozások tekintetében. Az 1990-es évekig stabil értéket mutatott az EU-n belül, azt követően pedig csökkent, 9,6/100 000 főről 3,6/100 000 főre a férfiak esetében. Nők esetében a halálozás 2,7/100 000 főről 0,9/100 000 főre esett vissza (3).

A mortalitásban az utóbbi 15 év EU-szintű csökkenése megfigyelhető volt az USA-ban is (5). Több közép- és kelet-európai országban, beleértve Magyarországot is, azonban növekedés tapasztalható (1. ábra). Ezek az adatok valószínűleg a dohányzási szokások megváltozásával, a környezeti ártalmak csökkenésével, illetve a javuló diagnosztikával és kontrollal hozhatók összefüggésbe (6).

Betek és módszerek

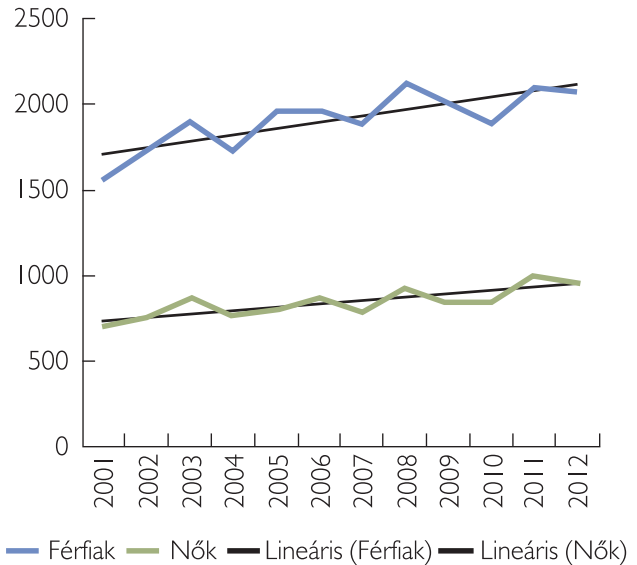
Magyarországon Heves megyében, a Markhot Ferenc Oktatókórház ellátási területén belül 305 húgyhólyagtumoros beteget operáltunk 2009 és 2013 között.

Amikor Magyarországon mind a mortalitás, illetve morbiditás emelkedik Heves megyében enyhe morbiditásemelkedés mellett tartós mortalitáscsökkenés volt látható (7) (2. ábra).

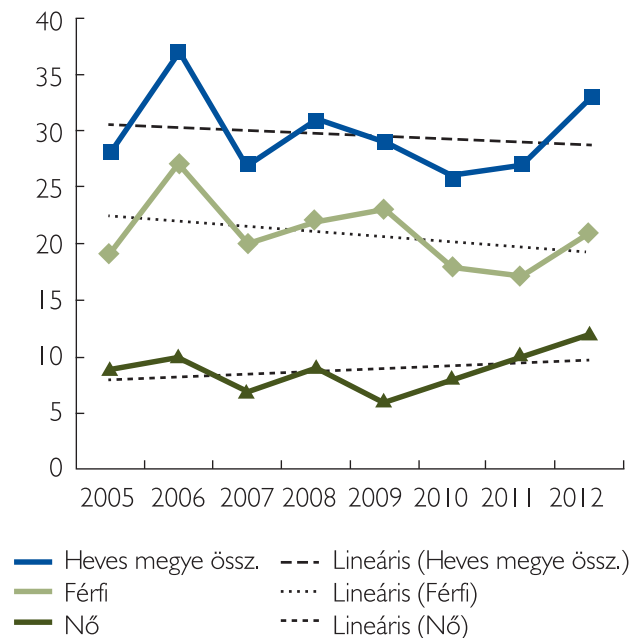
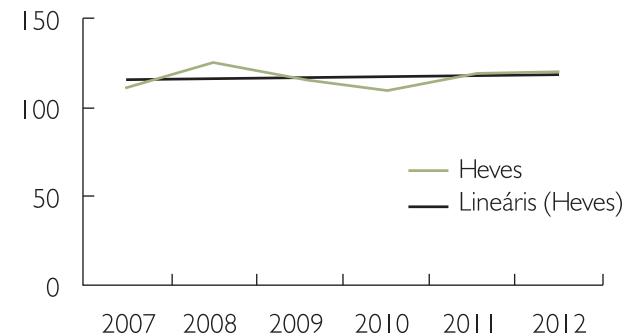
A Tu-TUR utáni szövettani leletezésnél a WHO 1973-as beosztás szerint dolgoztunk. Betegek nyomonkövetési ideje 72-120 hónap, átlagosan 84 hónap volt.

Pácienseinket az európai ajánlás alapján kezeltük, a nem izominvazívnek tűnő daganatok esetében 6 órán belüli intravesicalis kemoinstillációt alkalmaztunk, 6 héttel a primer beavatkozást követően utóreszekciót (Re-TUR-t) végeztünk. Intravesicalis BCG-terápiát 6 hét indukciós terápiát követően fenntartó kezeléssel folytattuk rizikócsoporthoz megfelelően.

A statisztikai vizsgálatok során névleges, ordinális és kvantitatív (diszkrét) jellemzőket használtunk. A névleges és ordinális paraméterek összefüggéseit khi-négyzet-próbával (egyoldali p-érték), a kvantitatív a két páronkénti korrelációs együtthatóval



1. ÁBRA: MEGBETEGEDÉS (MAGYARORSZÁG, KSH) (7)



2. ÁBRA: MORBITÁS ÉS MORTALITÁS HEVES MEGYE (MAGYARORSZÁG, KSH) (7)

(kétoldali p-érték), a névleges/ordinális és kvantitatív paramétereiket ANOVA-tesztel (F-próbával, kétoldali p-érték) vizsgáltuk. A számítások az SPSS 28.0-ás változatával készültek.

Eredmények

Vizsgált betegeink átlagéletkora 66,9 év, férfiaké 66,8 év, nőké 67,1 év, legfiatalabb páciens 28 éves, a legidősebb 93 éves volt. 180 eset bizonyult nem izominvazívnak.

Tünetek

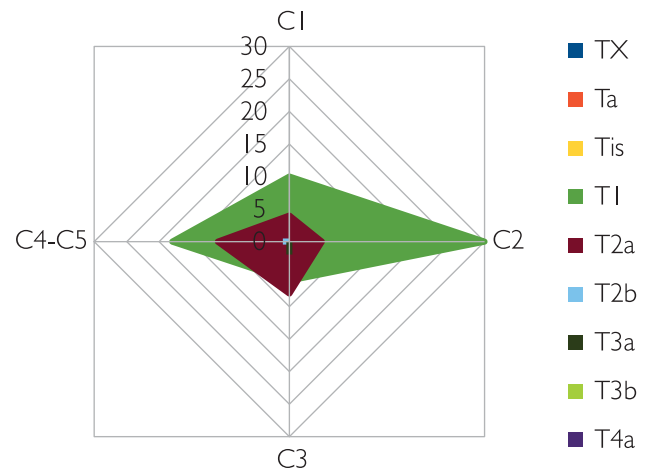
A vizsgált 305 eset közül 66,22% jelentkezett haematuria miatt urológusnál, 5,53% vizelési panasz miatt, míg a maradék 32,25%-ban belgyógyászati tünetekkel jelentkeztek. Ezzel szemben az NMIBC-daganattal rendelkező betegeknél a haematuria, mint felfedezési ok aránya mindössze 38,33% volt, míg a dysuriás panaszokkal jelentkezők 10,55%-ában voltak jelen, az egyéb panaszokkal jelentkezők aránya 51,12% volt.

Citológia

A szövettani grade és a tumorstádium adataival az NMIBC-betegek citológiai eredményeit összehasonlítottuk (3. ábra). Az elvégzett citológia prediktív értékére nézve sem a grade sem a tumorstádium nem mutatott szignifikáns megfelelést.

Cisztoszkópia

Az NMIBC-ként igazolt tumorok cisztoszkópos megjelenésének jellemzőit elemezve az esetek 34,4%-ában 1 cm-nél nagyobb, 18,3%-ában 3 cm-nél nagyobb tumort találtunk felfedezéskor. A tumorok 31,6%-a multiplex megjelenést mutatott (1. táblázat). A vizsgált anyagunkban nincs összefüggés a korcsoportok, tumor helye, mérete, a góccok száma, patológiai lelet (T), az esetleges recidíva dátuma és száma között. Gyenge összefüggést találtunk a tumor mérete, helye, valamint a grade között (p=0,26). Nagyobb méret esetén magasabb grade-et állapítottunk meg. Statisztikailag szintén magasabb T-értéket ta-



3. ÁBRA: VIZELETCTOLÓGIA VISZONYA A T-STÁDIUMHOZ

láltunk nagyobb méret esetén (p=0,2). Nagyobb méret esetén hamarabb újult ki a tumor (p=0,26).

Képalkotó vizsgálatok

A hasi ultrahangvizsgálat a férfiak esetében 83%-ban, a nők esetében 76%-ban erősítette meg a diagnózist. Hasi CT-vizsgálat férfiak esetében 90%-os szenzitivitást mutatott, nők esetében viszont csak 73%-ot. Kismedencei MRI-vizsgálat 180 esetben történt, a férfiak esetében 4,1%-ban alulbecsülte, 33,61%-ban ugyanolyannak ítélte, 66,2%-ban pedig túlbecsülte a TUR-műtéttel kapott T-stádiumot. A nőknél ez az arány 6,6%, 33,3% valamint 60% volt. A kismedencei MRI-vizsgálat a húgyhólyagdaganat T-stádiumának megállapításakor az irodalmi adatoknak megfelelő pontosságot ért el. Az alkalmazott vizsgálati protokoll mellett a felismert legkisebb daganat 5 mm-es volt (10).

Szövettani lelet

A 305 betegből a (TCC) tumorok száma 281 (92,13%) volt. Ezen belül 180 beteg (64,05%) esetében NMIBC-hólyagdaganat iga-

1. TÁBLÁZAT: PRIMER TUMOROK FIZIKAI PARAMÉTEREI, ZÁRÓJELBEN A NEMENKÉNTI SZÁZALÉKOS ELOSZLÁS

		Férfi	Nő	Összes
Primer tumor helye	alap trigonum	43 (28,86%)	34 (43,04%)	
	jobb fal	28 (18,8%)	12 (15,19%)	
	bal fal	25 (16,78%)	9 (11,4%)	
	hátsó fal	31 (20,81%)	19 (24,06%)	
	mellső fal	9 (6,05%)	3 (3,8%)	
	kupola	13 (8,73%)	2 (2,54%)	
Primer tumor mérete	0–1 cm	35 (28,68%)	27 (40,29%)	62 (34,44%)
	1–3 cm	55 (45,08%)	29(43,28%)	85(47,22%)
	3 cm-nél nagyobb	22 (26,24%)	11 (16,43%)	33 (18,34%)
Primer tumorok száma	szoliter	73 (65,18%)	49 (73,13%)	123 (68,33%)
	multiplex	39 (34,82%)	18 (26,87%)	57 (31,67%)

zolódott, amelyek 62,07%-a férfi, 37,93%-a nő volt. Az izominvazív tumorok esetében 75,64%-uk a férfiaknál, míg 24,36% a nőknél fordult elő. A 2. táblázat a 180 nem izominvazív tumoros beteg eredményeinek eloszlását mutatja a Grade-hez képest.

Recidivaarány

Az NMIBC-tumor közül a 180 vizsgált beteg 20%-ánál volt recidíva. Ezek megoszlása 58,33%-a pT1-G1, 30,55%-a pT1-G2, 8,33% pTa-G1, 2,79%-a pedig pTa-G2.

Gyenge összefüggést találtunk a grade és recidíva dátuma (p=0,24), valamint a recidívák száma között (p=0,19). Magasabb grade esetén hamarabb újult ki a tumor és többször.

A szövettan típusa (TCC) és a patológiai érték (T) között is találtunk összefüggést (p=0,36). A transitiocellularis hólyagtumorok esetén nagyobb a T-érték, valamint hamarabb újult ki a tumor (p=0,2).

Megbeszélés

Az újonnan felfedezett TCC-tumorok 75-85%-a NMIBC, a maradék pedig MIBC. A vizsgálati anyagunkban ez az arány az 1973-as besorolás szerint az NMIBC 64,05%, míg a MIBC 35,95% volt. A kettő közötti különbség oka hasonló lehet *Amin és munkatársai* cikkében megfogalmazotthoz, hogy a muscularis mucosa, illetve a muscularis propria a TUR-anyagban nem mindig megkülönböztethető (12). Ezért fontos és minden pT1-es daganat esetében kötelező az utóreszekció.

Az előfordulási arány 3-4-szer nagyobb a férfiaknál, mint a nőknél, ugyanakkor a diagnóziskor a nőknél az előrehaladott stádiumesetek száma nagyobb, ezzel együtt a kedvezőbb kimenetel is csökken a nők esetében (15). Az Európai Urológus Társaság nem izominvazív hólyagtumorokra vonatkozó adata szerint az EU-ban ez az arány 82% férfi és 12% nő (3).

Ezzel szemben vizsgálati anyagunkban átlagosan 2-szer nagyobb az előfordulási arány a férfiaknál, betegeink 66,88%-a férfi, 33,12%-a nő volt. Némi különbség mutatkozik, ha csak az NMIBC-tumorokat vesszük, ekkor az arány a férfiak esetében 62,07%, a nők 36,93%-ával szemben.

Dobruch és munkatársai szerint az összefüggés a nemek és a hólyagrák kialakulása között egy komplex kérdés, számos biológiai és epidemiológiai faktor befolyásolja, mint a nemi hormonok, metabolikus enzimaktivitás és a diagnosztizálásban fellelhető különbségek (13). Más tanulmányokban a hasonló dohányzási szokások ellenére jelentős a különbség a két nem között a húgyhólyagrák kialakulásában, a férfiaknál 4-szer gyakrabban fordul elő, mint a nőknél.

Vizsgált beteganyagunkban a haematuria 66,22%, dysuria 5,53%, míg az egyéb belgyógyászati, illetve véletlen felfedezési ok 32,25%-ban fordultak elő. Ezzel szemben az NMIBC-eseteknél a haematuria, mint felfedezési ok aránya mindössze 38,33%, míg a dysuriás panaszokkal jelentkezők 10,55%, az egyéb panaszokkal jelentkezők aránya 51,12% volt.

Henning és munkatársai megfigyelték, hogy a tünetek jellege (haematuria, irritatív alsó húgyúti tünetek) között nincs szignifikáns különbség a két nemnél, viszont a nők esetében elsősor-

2. TÁBLÁZAT: WHO 1973 GRADE, PATOLÓGIAI EREDMÉNY (pTA-PT1)

		Férfi	Nő	Összes
G1	pTa	7 (6,43%)	5 (7,7%)	12 (6,9%)
	CIS+pT1	1 (0,92%)	0 (0%)	1 (0,58%)
	pT1	66 (60,56%)	45 (69,24%)	111 (63,8%)
G2	pTa	3 (2,76%)	2 (3,08%)	5 (2,88%)
	CIS+pT1	1 (0,92%)	1 (1,54%)	2 (1,15%)
	pT1	30 (27,53%)	13 (20%)	43 (24,72%)
G3	CIS+pT1	1 (0,92%)	0 (0%)	1 (0,58%)
	pT1	4 (3,67%)	1 (1,54%)	5 (2,88%)

ban a vérvezelés kapcsán húgyúti fertőzésre gyanakszanak. A férfiak 78%-a konzultál urológussal a tünetek első megjelenésekor, míg a nőknek csak 55%-a (14). A nők esetében, mivel elsősorban húgyúti fertőzés a gyanú, ritkább az azonnali hasi és medence képalkotói vizsgálat (15). Emiatt a felfedezéskor már általában magasabb stádiumot állapítanak meg (16).

Vizsgálatainkban a preoperatív citológiai eredményekben az NMIBC hólyagtumoros betegeknél az elsődleges szövettani leletek pT, illetve grade-jei között nem találtunk szoros összefüggést. A vizeletcitológia a G1/alacsony malignitású daganatok esetében gyakran negatív eredményt ad, azonban G3/magas malignitású daganatok esetében magas az érzékenysége (8). In-situ karcinómák esetében 28-100% terjedő érzékenységet mutat (9). Legnagyobb haszna adjuváns diagnosztikai eszközként való használata cisztoszkópia után, éppen ezért fontos a tapasztalt patológus, aki biztosíthatja, hogy a citológia eredménye akár 90% pontosságú is legyen (3).

A multiparametrikus MRI és a VI-RADS-beosztás 2014-es bevezetése forradalmi változást hozott az izominvazív és nem izominvazív daganatok elkülönítésében. Diagnosztikai pontossága az izominvazió kimutatásában 84% a specificitása és a negatív prediktív értéke pedig 88% (11).

Következtetések

Nincs összefüggés a korcsoportok, tumor helye, mérete, a góccok száma, patológia lelet (T), az esetleges recidíva dátuma és száma között.

Minél magasabb a korcsoport, annál rosszabb a vizeletcitológiai lelet (p=0,036) és a grade (p=0,023).

Gyenge összefüggést találtunk a tumor mérete, helye, valamint a grade között (p=0,26). Nagyobb méret esetén magasabb grade-et állapítottunk meg. Statisztikailag szintén magasabb T-értéket találtunk nagyobb méret esetén (p=0,2). Nagyobb méret esetén hamarabb újul ki a tumor (p=0,26).

A grade és a korcsoport korábban említett összefüggése mellett gyenge összefüggést találtunk a grade és recidíva dátuma (p=0,24), valamint a recidívák száma között (p=0,19). Magasabb grade esetén hamarabb újult ki a tumor és többször.

A szövettan típusa (jellemzően TCC) és a patológiai érték (T) között is találtunk összefüggést (p=0,36). A TCC esetén na-

gyobb a T-érték, valamint hamarabb újul ki a tumor ($p=0,2$). A haematúriának mint tünetnek a nemtől függetlenül urológiai szakvizsgálata indokolt.

Összegzés: Tanulmányunkkal szerettünk volna képet adni a magyarországi, azon belül is a Heves megyei húgyhólyagtumoros betegpopuláció sajátosságairól, ezek alapján javítani a diagnosztikát.

Irodalom

1. Burger Met, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013 Feb; 63(2): 234–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
2. Sumit Isharwal and Badrinath Konety. Non-muscle invasive bladder cancer risk stratification. *Indian J Urol* 2015 Oct-Dec; 31(4): 289–296. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.166445>
3. Babjuk M, et al. Eau guidelines non-muscle-invasive bladder cancer 2020
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* in press. The online GLOBOCAN 2018 database is accessible at <http://gco.iarc.fr/>, as part of IARC's Global Cancer Observatory
5. The Global Cancer Observatory – All Rights Reserved – March, 2021
6. Jeremy Yuen-Chun Teoh, et al. Global Trends of Bladder Cancer Incidence and Mortality, and Their Associations with Tobacco Use and Gross Domestic Product Per Capita. *European Urology* 2020. December
7. Központi statisztikai Hivatal (KSH, STADAT), lekért adatok 2012
8. A Ta nem izominvazív daganatok korszerű kezelése Doktori (PhD) értekezés 2020. Dr. Balan Dániel.
9. Têtu B. Diagnosis of urothelial carcinoma from urine. *Mod Pathol* 2009 Jun; 22(Suppl 2): S53–9. doi: 10.1038/modpathol.2008.193 PMID: 19494853. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.193>
10. Kis Zs, Mansour Bassel, et al. A kismencedei MR-vizsgálat lehetőségei és korlátai húgyhólyagdaganatokban. *Magyar Radiológia Online* 2014; 5(1):
11. Makboul M, Farghaly S, Abdelkawi IF. Multiparametric MRI in differentiation between muscle invasive and non-muscle invasive urinary bladder cancer with vesical imaging reporting and data system (VI-RADS) application. *Br J Radiol* 2019 Dec; 92(1104): 20190401. doi: 10.1259/bjr.20190401. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31573328; PMCID: PMC6913364. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190401>
12. Amin MB, et al International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol* 2013 Jan; 63(1): 16–35. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.063>
13. Dobruch J, et al Gender and Bladder Cancer: A Collaborative Review of Etiology, Biology, and Outcomes. *Eur Urol* 2016 Feb; 69(2): 300–10. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.08.037>
14. Henning A, et al Do differences in clinical symptoms and referral patterns contribute to the gender gap in bladder cancer? *BJU Int* 2013 Jul; 112(1): 68–73. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11661.x>
15. Johnson EK, Daignault S, Zhang Y, Lee CT. Patterns of hematuria referral to urologists: does a gender disparity exist? *Urology* 2008 Sep; 72(3): 498–502; discussion 502–3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.01.086>
16. Cohn JA, Vekhter B, Lyttle C, Steinberg GD, Large MC. Sex disparities in diagnosis of bladder cancer after initial presentation with hematuria: a nationwide claims-based investigation. *Cancer* 2014 Feb 15; 120(4): 55–61. <https://doi.org/10.1002/cncr.28416>