

A húgyhólyagdaganatok és kezelésük modern szemlélete

Varga Attila dr.

DOTE Urológiai Klinika, Debrecen

A húgyhólyag rosszindulatú daganatai előkelő helyet foglalnak el az urológiai daganatos megbetegedések között. Vezető tünetének, a fájdalomtalan haematurianak a felismerésében döntő szerepe van a háziorvosnak, minden tünetmentes vér-vizelés részletes kivizsgálást indokol. Fontos a felületes és az invazív hólyagdaganatok elkülönítése, hiszen ezek terápiája és prognózisa lényeges különbséget mutat. A húgyhólyagtumoros beteg gondozása a háziorvos és urológus szakorvos közös feladata, mert csak a szigorú ellenőrzés biztosíthatja a recidíva korai felismerését és eredményes kezelését.

A húgyhólyagdaganatok a rosszindulatú daganatok 2-4%-át adják. Incidenciája 20/100.000, előfordulása a nők és férfiak között 1:2,7-hez, mortalitása az elmúlt évtizedben némi csökkenést mutat, de a rák halálozás 4%-ért felelősek.

A húgyhólyag daganatainak 90-95%-a epithelialis, 3-4%-a mesenchymalis eredetű, így a sarcoma, lymphoma, haemangioma, melanoma, stb. ritkán fordulnak elő.

Az epithelialis tumorok 90%-a az urothel átmeneti sejtes (transitocellularis) tumora, 5-7%-a laphámrák, 1-3%-a pedig adenocarcinoma.

A diagnózis idején a daganatok 85%-a a hólyagra lokalizálódott, míg 15%-uk már regionális vagy távoli áttétet adott. Az átlagos életkor a tumor felfedezése idején 65 év.

Mint ez a fenti arányokból is látható, a gyakorlat számára az urothel tumorok a legfontosabbak, ezek a leggyakoribbak, ezért a továbbiakban e csoporttal foglalkozunk részletesen. Az urothel daganatok panurothelialis természetűek, tehát a húgy-

utakban bárhol előfordulhatnak (kehely, pyelon, ureter, hólyag, húgycső), ezért többszörös lokalizációra gondolni kell.

Etiológia

Az urothel daganatok kialakulásában a vizeletben megtalálható carcinogének játszanak fontos szerepet. A carcinogén hatás és a daganat megjelenése között sokszor évek-évtizedek is eltelhetnek.

Régóta ismert az anilin-gyári munkások húgyhólyagdaganata, bizonyított a – naftilamin carcinogén hatása. Ismert az aromás vegyületekkel dolgozók – gumi-, festék-, bőr-, benzin-, nyomdaipar – veszélyeztetettsége.

Gyakrabban fordul elő a megbetegedés a dohányosok, a tartós fenacetin fogyasztók körében, de halmozottabb az előfordulás a kismencedei sugárkezelések után is.

A daganat kialakulásában fontos szerepet tulajdonítanak a krónikus vizeletpangásnak, ezzel magyarázható az idősebb férfiak körében a magasabb előfordulási arány.

A daganatok osztályozása

A gyakorlatban régóta ismert, hogy az uroepithelialis daganatok mélybeterjedése, invazivitása és differenciáltsági foka egyenes arányban áll a metasztázisok fellépésével és a várható élettartammal. Az öt éves túlélés aránya 70%, ha a tumor nem lép túl a submucosán, 30%, ha a daganat a felületes hólyagizomzatot érinti, és csak 15-20%, ha a mély izomrétegbe terjed a tumor. Ezen tények ismerete meghatározó a daganatok kezelésének stratégiájában, ezért a terápia meghatározása céljából rendkívül fontos a tumor kiterjedtségének és malignitási fokának a meghatározása. A hólyagtumorok kezelésének alapja tehát a stádiumorientált terápia. Ezt a célt szolgálja a klinikai TNM osztályozás (1. táblázat), amely a klinikai vizsgálatok módjainak korlátai miatt az alá-, vagy túlértékelés lehetőségét magában hordja.

Az uroepithel daganatait tehát a mélybeterjedéstől függően felületes és invazív (izmot infiltráló) csoportba soroljuk, amelyeknek eltérő a prognózisuk és a kezelésük. A felismeréskor a hólyagrakok 75%-a felületes és csak 25%-a az infiltratív csoportba tartozó. Későbbiekben a felületes tumorok 10-20%-a invazívvá válik.

Ma már azt is tudjuk, hogy a felületes daganatok csoportja sem homogén, ezek is két részre oszthatók. A két csoport között meghatározó a membrana basalis, így ha a T1 stádiumban a tumor beszűri a subepithelialis kötőszövetet, a progresszió lehetősége már megteremtődik.

A daganat besorolásának másik fontos szempontja a malignitási fok, amely a szövettani vizsgálattal megállapítható celluláris abnormitásokat, mitózisok számát, a szöveti anaplasiát figyelembe vevő beosztást jelent. Magyarországon a 3 fokozatú beosztás használatos:

G1 = jól differenciált

G2 = közepesen differenciált

G3 = differenciálatlan szöveti kép.

Az urothel daganatok növekedésük szerint két csoportba oszthatók:

1. táblázat: A húgyhólyagdaganatok stádiumbeosztása

Felületes hólyagdaganatok

Tis	Carcinoma in situ.
Ta	Noninvazív papilláris carcinoma.
T1	A tumor beszűri a subepithelialis kötőszövetet.

Izmot infiltráló hólyagdaganatok

T2	A tumor beszűri a felületes izomzatot.
T3a	A tumor beszűri a mély izomzat külső felét.
T3b	A tumor beszűri a mély izomzat egészét és/vagy infiltrálja a perivesicalis zsírszövetet.
T4a	A tumor betérjed a prosztatába, uterusba, vaginába.
T4b	A tumor ráterjed a medencefalra, hasfalra.

Nyirokcsomók állapota

Nx	Regionális nyirokcsomók nem ítélték meg.
N0	Nincs regionális nyirokcsomó áttét.
N1	Soliter, 2 cm-nél kisebb nyirokcsomó metasztázis.
N2	2 cm-nél nagyobb, 5 cm-nél kisebb soliter nyirokcsomó áttét vagy több nyirokcsomó áttét, de 5 cm alatt.
N3	Több nyirokcsomó áttét, köztük 5 cm-nél nagyobb is.

Távoli metasztázis

M0	Nincs távoli metasztázis.
M1	Távoli metasztázisok.
Mx	Távoli metasztázisok nem ítélték meg.

1. papilláris tumorok (papilloma, papilláris carcinoma), amelyek csak kevésbé invazívak,
2. sessilis tumorok (in situ carcinoma, invazív nem papilláris carcinoma), amelyek kifejezetten invazívak.

Papilláris tumorok

● Az *urothel papilloma* szabályos átmeneti hámmal fedett fibromusculáris strómájú daganat. A hámm vastagsága nem haladja meg a 6 sejtréteget.

● *Diffúz papillomatosis* esetén a húgyhólyag nyálkahártyájának nagy részére (vagy egészére) kiterjed a papilloma vagy papilláris carcinoma, de a membrana basalis ép.

● A *papilláris carcinomák* szöveti kifejezett sejt atypiát, anaplasziát és inváziót is mutató uroepithelialis daganatok. Az invazív daganatok a húgyhólyag falában lap szerint is terjednek, ezért a látható tumornál többszöröse is lehet a valódi daganat nagysága (jéghegy jelenség).

Sessilis tumorok

A sessilis növekedést mutató daganatok sajátosság formája az intraepithelialis rák, az in situ carcinoma, amely nem emelkedik ki az ép húgyhólyag hámból, cystoscoposan nem látható.

Az *in situ carcinoma* tulajdonképpen súlyos epithel dysplasia, igen gyakran fordulhat elő meglévő, látható húgyhólyagdaganat mellett. Veszélyüket az jelenti, hogy belőlük alakulhatnak ki az *infiltráló daganatok*, amelyek valószínűsége 60%. Meglehetősen gyakoriak (30-80%) a *tumoros recidívák*, amelynek során növekedhet a daganatok száma, invazivitása és malignitási foka. A daganat progresszióját a tumor biológiai viselkedése és a szervezet immunállapota befolyásolja.

A húgyhólyagdaganat a hólyagfal és környező szövetek nyirokerein keresztül a kismedencei, majd a távolabbi nyirokcsomókba terjedhet, betörhet a környező szervekbe. Távoli metasztázisokat a csontokba és a májba ad.

Tünetek

A betegek döntő többségénél jelentkezik a visszatérő vagy állandó mikroszkópos vagy makroszkópos haematuria. Ezért minden tisztázatlan haematuria gondos kivizsgálást igényel. A betegek egy részénél irritatív panaszok is jelentkezhetnek, amelyet a társuló infekció, vagy nagy kiterjedésű tumor okozhat. Az ureter szájadék elzárása révén vesegörcs is jelentkezhet.

Diagnosztika

A legegyszerűbb vizsgálat a vizeletüledék vizsgálata, amely a haematuria mellett leukocyturiát is mutathat.

Anaemia csak tartósan vérző vagy kiterjedt metasztázisokkal rendelkező betegeknél fordul elő.

A vizeletben megjelenő tumorsejtek vizelet citológia segítségével kimutathatók, 50-90%-os valószínűséggel jelzik a daganat jelenlétét. Érzékenyebb és specifikusabb módszer a flow citometria és kariometria, de költségei miatt ma még nem rutin eljárások. A citogenetikai vizsgálatok több strukturális elváltozásra derítettek fényt, potenciális tumor szuppresszor gének jelenlétét is igazolták.

Tumor antigének kimutatásán alapszik a Bard BTA-teszt (bladder tumor antigen), amelynek szenzitivitása 55%.

Enzim immunosorbent assay módszer a NMP-teszt (nuclear matrix protein), amely a felületes hólyagdaganatok korai felismerésére ugyancsak alkalmasnak látszik.

A hólyagnyálkahártya cystoscoposan, normál fény mellett nem látható elváltozásait (in situ carcinoma, dysplasia) teszi láthatóvá a fotodinamiai diagnózis. 5-amino-levulin-sav (ALA) lo-

kálisan a hólyagba adva, a daganatsejtekben, intracellulárisan protoporfirin II. produkciót indukál, amelyet lézertény alkalmazásával láthatóvá lehet tenni.

A hólyagtumorok diagnosztikájában ma is nélkülözhetetlen az urethrocystoscopia. Segítségével képet kaphatunk a daganat nagyságáról, számáról, lokalizációjáról, környezetéről.

A hasi UH vizsgálat segíthet a húgyhólyagdaganatok felfedezésében, a lokálisan előrehaladott tumorok kiterjedtségének és a felső húgyutak állapotának megítélésében.

Az UH birtokában az iv. urographia elveszítette korábbi jelentőségét, a másodlagos elváltozásokról azonban jól tájékoztat.

A CT, az MRI és az intravesicalis UH vizsgálatoknak a felületes hólyagdaganatok diagnosztikájában nincs lényeges szerepük. Az invazív, előrehaladott daganatok stádiumának meghatározására, a környezet és a kismedencei nyirokcsomók érintettségének megítélésére végezhető CT vagy MRI.

A távoli áttétek kimutatására mellkas rgt., hasi UH vizsgálat és csontscintigraphia elvégzése szükséges.

A húgyhólyagdaganat végleges diagnózisát csak a szövettani vizsgálat mondhatja ki. Felületes tumorok esetén természetesen a diagnosztikus transurethralis rezekció a daganat teljes eltávolítását is jelenti. A cystoscoposan nem látható in situ carcinomák, intraurothelialis neopláziák tisztázása az uroepithel térkép biopsziájával (mapping) lehetséges.

A hisztológiai vizsgálat tisztázza a daganat szövettani típusát, malignitási fokát, következtethet az infiltráció mértékére. A húgyhólyag cystoscopos képe és a szövettani vizsgálat eredménye alapján lehet dönteni a további kezelés mikéntjéről, ugyanis a felületes daganatok és az invazív, az izmot infiltráló tumorok terápiaja eltérő.

Terápia

A felületes urotheltumorok kezelése

Az in situ carcinoma kivételével a felületes hólyagdaganatok (Ta, T1) kuratív kezelése transurethralis rezekcióval (TUR) történik. A rezekció természetesen csak akkor kuratív, ha ennek során a tumor teljes egészében eltávolításra került, és a hólyag többi része ép. Erről a korábban említett térképbiopsziával, ill. az eltávolított tumor alapjából, széleiből vett szövetszövetminták segítségével győződhetünk meg.

Meghatározott mélységű koaguláció lehetséges lézer kezeléssel, de ez a kezelés csak a daganat stádiumának és a hisztopatológiai grading ismeretében lehetséges a felületes tumorok esetében.

A felszínes uroepithelialis daganatok 40-70%-ban várható recidíva, 5-15% az izominvázió, a progresszió esélye, ezért recidíva vagy rizikófaktorok (in situ carcinoma, 3 cm-nél nagyobb tumor, multiplex tumor, lamina propria-ba törő T1, G1-G2 tumor, stb.) esetén adjuvans kezelést alkalmazunk.

A daganatos recidíva megelőzésére intravesicalis instilláció formájában ma alkalmazott kemoterápiás szerek: Thiotepa, Mitomycin C, Adriamycin, Epirubicin. A kezelést a TUR után 6 órán belül (korai kezelés) vagy TUR után 7 nappal (késői kezelés) kezdjük, 4-6 héten keresztül hetente egy instillációt végezve. Ezt követően havonta történik egy-egy kezelés, 6-12 hónapig. Az esetek egy részében (kb. 20%) a cytostaticus szer indukálta cystitis léphet fel.

Ugyancsak kedvezőek a tapasztalatok a felületes hólyagtumorok recidivaprofilaxisában és az in situ carcinomák kezelésében a topikális immunterápiával. Erre a célra az intravesicalis BCG-kezelést alkalmazzuk, amely lokális immunstimulációt idéz elő a hólyagban. A TUR után 6-8 hétig hetente egy alkalommal (120 mg), majd egy évig havonta ismétljük a kezelést. A kezelés hátránya a szisztémás és lokális mellékhatások, amelyek gyakoribbak, mint a kemoterápia esetén.

Kisebb a szisztémás és lokális toxicitása a KLH-nak (Keyhole limpet hemocyanin), amely nem specifikus immunstimuláns, szintén intravesicalisan alkalmazható.

Antivirális, antiproliferatív és immunmodulációs hatásúak az interferonok (alfa, béta, gamma interferon), amelyeket ugyan csak hólyaginstilláció formájában alkalmazunk adjuváns kezelésre.

Az izmot infiltráló urothel tumorok kezelése (T2-T4)

A szolid infiltráló daganatok esetében a transurethralis rezekciónak elsősorban diagnosztikus feladata van. Kuratív terápia halvány reményében csak a hólyag fixált részén helyet foglaló, 5 cm-nél kisebb, szoliter, legfeljebb közepes malignitású daganat eltávolítását kísérelhetjük meg TUR-al, ha nincs in situ carcinoma, nincs tumor a húgycsőben és nincs prosztatata invázió.

Izom infiltráció esetén (T2-T3a) a TUR csak palliatív beavatkozás, akkor végezzük, ha a beteg állapota radikális műtétet nem enged meg, vagy azt a beteg elutasítja. A palliatív rezekció adjuváns kezeléssel kiegészítve (sugárterápia, kemoterápia) javítja a túlélést.

T2-T3 N0 M0 stádiumú daganat esetén a kuratív terápia a radikális cystektómia. Ez férfiaknál cysto-vesiculo-prostatectomiát, (esetleg urethrectomiát), nőknél cysto-salpingo-oophorectomiát, urethrectomiát és mindkét nemből a kismedencei nyirokcsomók eltávolítását jelenti. A cystektomiát követően a vizelet elvezetésére valamilyen vizeletdeviációs műtétet végzünk (ileum-conduit, colon-conduit, uretero-sigmoidostomia, kontinens pouchok, orthotopicus bélhólyag, stb.). A radikális műtét ellenére T2 esetén 50%, T3-nál 35%, T4 stádiumnál 15% az 5 éves túlélés esélye. Szoliter, primer, a hólyag mobilis részén lévő daganat esetén, szűk körű indikációval partialis cystektómia vagy hólyagfal rezekció végezhető.

T3b-T4 N1-2 stádiumú daganat esetén kuratív műtéti megoldás, radikális tumoreltávolítás már nem lehetséges. A daganatos fájdalmak, az ismétlődő vérzések, a vizeletelési panaszok csökkentésére palliatív célzatú cystektómia elvégezhető, egyszerűbb vizeletdeviációval (nephrostomia, ureterocutaneostomia, ureterosigmoidostomia, ileum-conduit). Ismétlődő, nagy hólyagvérzések palliatív megoldására, ha az TUR-al nem uralható, egy vagy mindkét oldali arteria iliaca interna embolisatio

vagy lekötés jön szóba, végezhető formalinos hólyaginstillatio.

A sugár- és kemoterápia az adjuváns kezelésen túl, neoadjuváns kezelésre is felhasználható. A radikális cystektómia előtt alkalmazva ezen kezeléseket, a lokális és a távoli recidívák aránya csökkenthető.

Laphám- és adenocarcinómák kezelése

A laphám- és az adenocarcinómák invazív, igen rossz indulatú és prognózisú daganatok. A megbetegedettek 60-70%-a egy éven belül meghal. A TUR kezelésükre nem alkalmas, egyedül diagnosztikai jelentőséggel bír. A terápiaiban csak a hólyagfal rezekció vagy a cystektómia jön számításba.

Gondozás

A húgyhólyag daganatos beteg sorsa az első kezelésen kívül a rendszeres gondozáson múlik. Tekintettel a nagy recidívára, az első évben 3 havonként, a második évben félévente, ezt követően pedig évente szükséges a betegek kontrollja. Az ellenőrzéseken elvégzendő vizsgálatok: vizelet üledék, citológia, vérkép, We, kreatinin, hasi UH, endoscopos vizsgálat. Haematuria esetén a kontroll időpontjától függetlenül azonnali vizsgálat indokolt. A betegek gondozása a háziorvos és az urológus szakorvos együttes feladata kell, hogy legyen.

Irodalom: 1. Frang D., Magasi P., Pintér J.: Urológia. Medicina, Budapest, 1991. – 2. Mohácsi L., Pintér J.: Húgyhólyagrák. Magy. Urol. 6, 23-42, 1994. – 3., Pintér J.: A húgyhólyagurothel daganatok kezelésének lehetőségei. Magy. Urol. 8, 85-90, 1996. – 4. Romics I., Goepel M.: A hólyagdaganatok diagnosztikája és terápiaja. Akadémia Kiadó, Budapest, 1993. – 5. Samodai L.: A felületes hólyagtumorok diagnosztikája és terápiaja. LAM, 17, 1188-1194, 1991. – 6. Somogyi L., Szántó Á., Polyák L. és mtsai.: BCG immunterápia a felületes hólyagtumorok adjuváns kezelésében. Orv. Hetil. 134, 1851-1856, 1993. – 7. de Reijke T.M., Kurth K., de Boer E.C. és mtsai.: Bepillantás a felületes hólyagrakok kezelésébe. Magy. Urol. 8, 1-9, 1996. – 8. Varga A., Szokoly V., Villányi K. és mtsai.: Vizeletdeviációs módszereink és indikációjuk. Magy. Urol. 3, 133-137, 1991.