

KLINIKAI TANULMÁNYOK



Magyar Urológia, XXIV. évfolyam, 1. szám (2012)

Debreceni Egyetem OEC, Urológiai Klinika, Debrecen (Igazgató: Flaskó Tibor dr.)

Hólyagtumor fiatal korban

Murányi Mihály dr., Tóth Sándor Árpád dr., Farkas Antal dr.,
Flaskó Tibor dr., Varga Attila dr.

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a 45 év alatt jelentkező hólyagtumорок előfordulását és viselkedését vizsgálták a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Urológiai Klinikáján 2000 és 2011 között. Az adatokat összevetették a 45 év feletti betegpopuláció adataival. A vizsgált időszakban összesen 1005 betegnél végeztek hólyagtumor vagy annak gyanúja miatt transurethralis resectiot. Közülük hetvenhárom volt 45 éves vagy annál fiatalabb, a legfiatalabb 8 éves volt. A kórsvetvettani vizsgálat 35 betegnél mutatott ki átmeneti sejtes carcinomát, közülük 31 felületes és 4 izominfiltratív tumor volt. Tizenkilenc G1, tizenegy G2 és öt G3 grádusú tumor igazolódott. Tizenhárom betegnél újult ki a daganat, felületesből izominfiltratív irányba történő progresszió 3 esetben alakult ki. A negyvenöt éves kor fölött elvégzett 932 transurethralis resectioból 765-nál igazolódott átmeneti sejtes carcinoma, közülük 605 felületes és 160 izominfiltratív volt. Hatvanöt G1, négyszázhuszonöt G2 és százötvennégy G3 grádusú tumor igazolódott. 328 betegnél fordult elő kiújulás. 43 esetben progrediált a tumor felületesből izominfiltratív irányba. Az idősebb életkorban jelentkező hólyagtumорокhoz képest fiatal korban a hólyagtumорок jobban differenciáltak és gyakoribb a felületes tumor, ebből adódóan a prognózis is kedvezőbb. A kiújulás és progresszió lehetősége azonban ugyanúgy fennáll, ezért az rendszeres utánkövetés fiatal korban is elengedhetetlen.

BLADDER CANCER IN YOUNG PATIENTS

SUMMARY: Epidemiology and behaviour of bladder cancer in patients under 45 year were studied among the patients of the author's Department. Results were compared with the patients over 45 year. 1005 transurethral resections of bladder tumour were performed during the studied period. Among them, 73 patients were 45-year old or younger. The youngest patient was 8-year old. The histology revealed urothelial carcinoma in 35 patients. 31 of these patients had noninvasive disease and 4 muscle invasion. Nineteen patients had Grade 1, eleven Grade 2, and five Grade 3 tumors. 13 patients had recurrences and in 3 patients superficial disease progressed to muscle invasive disease. 932 transurethral resections of bladder tumour were performed over 45-year old. The histology revealed urothelial carcinoma in 765 patients. 605 of the patients had noninvasive disease and 160 muscle invasion. 65 patients had Grade 1, 425 Grade 2, and 154 Grade 3 tumors. 328 patients had recurrences and in 43 patients superficial disease progressed to muscle invasive disease. In young age patients have a better prognosis, because of lower grade and stage at diagnosis. However, due to the possibility of recurrence and progression, the regular follow-up is mandatory in young age as well.

KEY WORDS: bladder cancer, urothelial carcinoma, young age

A húgyhólyagtumor a húgyúti rendszer leggyakoribb daganatos megbetegedése. A 9. férfiaknál, a 7. nőknél – a legtöbbször diagnosztizált daganat – a világon. Előfordulási aránya földrajzi régióként, országonként eltér, a fejlett országokban gyakrabban fordul elő. A hólyagtumor férfiaknál gyakoribb és tipikusan az idősebb és kö-

zépkorúak megbetegedése, azonban bármely életkorban előfordulhat, még gyermekkorban is (1). Célunk a fiatal korban jelentkező hólyagtumorerőfordulásának és viselkedésének vizsgálata volt a Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum Urológiai Klinikáján kezelt betegek körében.

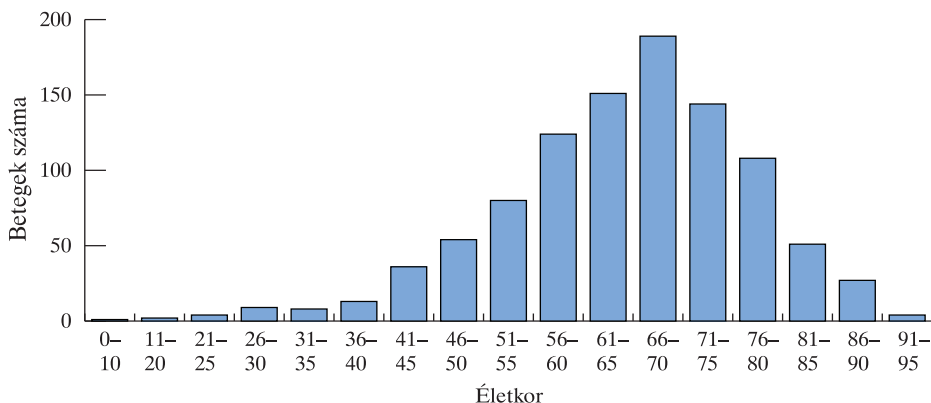
Betegek és módszerek

Retrospektív módon vizsgáltuk a 45 éves vagy annál fiatalabb, frissen felismert hólyagtumor vagy annak gyanúja miatt klinikánkon transurethralis resection (TUR) átesett betegeket 2000. január 1-től 2011. december 31-ig. Áttekintettük a betegek szövettani vizsgálatának leleteit, átmeneti sejtes carcinoma igazolódása esetén a tumor differenciáltságát – (az 1973-as WHO gradálási rendszer alapján (2)), a felületes (pTa, pT1) és izominfiltratív (pT2-pT4) tumorok arányát, a kiújulást, valamint a felületesebőli izominfiltratív irányba történő progressziót. Az adatokat összevetettük a 45 év feletti betegpopuláció adataival.

Eredmények

A vizsgált időszakban összesen 1005 betegnél végeztünk hólyagtumor vagy annak gyanúja miatt TUR műtétet (1. ábra). Közülük 73 volt 45 éves vagy annál fiatalabb. Ez a teljes betegpopuláció 7%-át jelenti. A 73 beteg között a két nem aránya megegyezett (37 férfi és 36 nő), a nők tehát a vártnál nagyobb arányban szerepeltek. A legfiatalabb betegünk 8 éves volt, nála uroepithelialis papilloma igazolódott. Tíz éves kor alatt ő volt az egyetlen betegünk. Tíz és húsz éves kor között kettő; 21-25, 26-30, 31-35, 36-40 és 41-45 éves kor között 4, 9, 8, 13 és 36 betegnél végeztünk TUR műtétet. A kórszövettani vizsgálat a 73 beteg közül 35-nél (48%) mutatott ki transitiocellularis carcinomát. Három esetben (4%) nem urothel eredetű rosszindulatú daganat (2 adenocarcinoma, 1 laphám carcinoma), két esetben (3%) direkt hólyagra terjedő tumor (cervix carcinoma), tizenkilenc esetben (26%) jóindulatú daganat (4 cystitis cystica, 3-3 uroepithelialis papilloma, invertált papilloma, endometriosis, leiomyoma, 1-1 laphám metaplasia, intestinalis metaplasia, cystitis glandularis); tíz esetben (14%) gyulladási folyamat (8 cystitis chronica, 1-1 cystitis haemorrhagica, irradiatio cystitis); négy esetben (5%) normál uroepithelium igazoló-

1. ábra: Hólyagtumor vagy annak gyanúja miatt TUR műtéten átesett betegek megoszlása életkor szerint



dott. A átmeneti sejtes karcinómás betegek körében a férfi dominancia érvényesült, a 35 betegből 26 férfi és 9 nő volt, ami 2,9/1 arányt jelent. 31 (89%) felületes és 4 (11%) izominfiltratív tumor igazolódott. 43 éves kor alatt kizárólag felületes tumor fordult elő; izominfiltratív tumorról csak 43 év felett találkoztunk. A 35 tumorból tizenkilenc G1 (54%), tizenegy G2 (31%) és öt G3 (14%) grádusú volt. Hármas grádusú tumor csak 43 éves kor feletti betegnél igazolódott. Átlagosan 3,1 éves utánkövetési idő alatt 13 (37%) betegnél újult ki a daganat. Kiújulással csak 33 éves kor felett találkoztunk. Felületesből izominfiltratív irányba történő progresszió 3 (9%) esetben alakult ki, ők mindhárman 42 évesnél idősebbek voltak (1. táblázat).

A vizsgált időszakban a 45 év felett frissen felismert hólyagtumor vagy annak gyanúja miatt 932 betegnél végeztünk TUR T műtétet. Közülük 648 férfi és 284 nő volt (2,3/1). A 932 beteg közül 765-nél (82%) – 547 férfinél és 218 nőnél (2,5/1) – igazolódott a kórszövettani vizsgálat során átmeneti sejtes karcinóma. Tíz esetben (1%) nem urothel eredetű rosszindulatú daganat (5 adenocarcinoma, 2 laphámkarcinóma, 2 sarcoma, egy neuroendokrin karcinóma), Huszonkét esetben (2%) metasztatikus vagy direkt hólyagra terjedő tumor (10 vastagbél adenocarcinoma, 8 prosztatata adenocarcinoma, 2 világossejtes veserák metastasis, 1 emlőtumor metastasis, 1 melanoma malignum metastasis), negyven esetben (4%) jóindulatú daganat (15 cystitis cystica, 7 uroepithelialis papilloma, 4 cystitis glandularis, 3-3 uroepithelialis dysplasia, intestinalis metaplasia, invertált papilloma, 2 leiomyoma, 1-1 laphám metaplasia, adenomatosus hyperplasia, endometriosis), nyolcvanegy esetben (9%) gyulladáshoz kórkép (68 cystitis chronica, 4 cystitis follicularis, 3

1. táblázat: 45 éves vagy annál fiatalabb átmeneti sejtes karcinóma miatt TUR T műtéten átesett betegek paraméte-

Életkor	Nem	Grádus (1-3)	Izominfiltratív tumor	Kiújulás	Felületesből izominfiltratív irányba történő progresszió
17	nő	1			
23	férfi	2			
23	férfi	1			
25	férfi	1			
28	férfi	1			
28	férfi	2			
33	férfi	2		igen	
37	férfi	1		igen	
37	férfi	1			
39	férfi	1			
39	férfi	1			
39	férfi	1		igen	
40	férfi	1		igen	
40	nő	1			
40	férfi	1			
41	férfi	2		igen	
41	férfi	1			
42	nő	2		igen	igen
42	férfi	2		igen	
42	férfi	1		igen	
42	férfi	1			
42	férfi	3		igen	igen
42	férfi	2		igen	igen
43	nő	3	igen		
43	férfi	2		igen	
43	nő	1			
44	férfi	2		igen	
44	nő	2		igen	
44	férfi	3	igen		
44	nő	1			
45	férfi	3	igen		
45	nő	3	igen		
45	nő	1			
45	férfi	2			
45	férfi	1			

irradiatios cystitis, 2 cystitis ulcerosa, 1-1 eosinophil cystitis, cystitis erosiva, cystitis interstitialis, cystitis tuberculosa), tízennégy esetben (2%) normál urothelium igazolódott. A 45 évnél idősebb populációban az átmeneti sejtes karcinómás betegek aránya tehát lényegesen magasabb (82%) volt a fiatalabb korcsoportban talált 48%-os aránynál. A különbség leginkább a fiataloknál gyakrabban igazolódó jóindulatú kórképből adódott (4% vs. 26%). A 765 átmeneti sejtes karcinómából 605 (79%) felületés és 160 (21%) izominfiltratív volt. 65 G1 (8%), 425 G2 (56%), 154 G3 (20%) grádusú tumor igazolódott; 59 beteg esetén a szövettani leletben a grádust csak a 2004-es WHO beosztás szerint adták meg (2 alacsony malignitási potenciálú papilláris urothelialis neoplasia, 36 alacsony grádusú urothelialis carcinoma, 21 magas grádusú urothelialis carcinoma), 62 esetben termikus károsodás, vagy kisméretű minta miatt grádust nem határoztak meg. Átlagosan 2,9 éves utánkövetési idő alatt 328 (43%) betegnél fordult elő kiújulás. 43 (6%) esetben progrediált a tumor felületesből izominfiltratív irányba.

Megbeszélés

A húgyhólyagtumor leggyakrabban a közép- és időskorúakat érinti. Az esetek 90%-a 55 éves kor után fordul elő (1). Ritkán azonban fiatal korban és gyermekek-nél is kialakulhat (3–7). A hólyagtumor klinikai képe fiatal és idősebb korban lényegében megegyezik, általában fájdalomtalan vérvizelés kivizsgálása során derül fény a daganatra. Fiatal korban is jellemző a férfiak és a dohányosok nagyobb aránya. A kórisme és kezelés hasonló, a diagnosztika legfontosabb eszköze az ultrahangvizsgálat és a hólyagtükrözés. A kezelés első lépése, legfontosabb eleme pedig a transurethralis resectio (4, 6, 8). A kétezres évek első évtizedét felölelő vizsgálatunk reprodukálta az irodalomban szereplő demográfiai arányokat. A klinikánkon hólyagtumor miatt kezelt betegek túlnyomó többsége az idős és középkorú betegek közül került ki. A 45 év feletti betegek tették ki az teljes betegpopuláció 93%-át. A legtöbb beteg 66-70 éves volt a daganat felismerésének idején. Ennél fiatalabb korban a hólyagtumor előfordulása konzekvensen csökken. Tíz és húsz éves kor között kettő, míg tíz éves kor alatt mindössze egy eset fordult elő a 11 éves időszak alatt.

Más szervek tumorainak gyermekkori-fiatalkori manifesztációjánál megszokott viselkedéssel ellentétben a hólyagtumorok fiatal korban általában jobban differenciáltak és alacsonyabb stádiumban kerülnek felfedezésre. Az idősebb korban felfedezett hólyagtumorokhoz képest ritkább az izominfiltratív daganat. Ebből adódóan a fiatal betegek kedvezőbb prognózisra számíthatnak. Jelen vizsgálatban az életkori határt 45 éves kornál húztuk meg, mivel a WHO korbeosztása szerint 45 éves kor felett tekintünk valakit középkorúnak. A kedvezőbb prognózist ígérő „fiatal” és kedvezőtlenebb prognózissal járó „idősebb” populáció között azonban pontos életkori határ nem határozható meg. Az átmenet inkább folyamatos jellegű. A témával foglalkozó közleményeket áttekintve megfigyelhető, hogy minél fiatalabb a vizsgált betegpopuláció, annál kisebb az esetszám, illetve annál gyakoribb a jól differenciált, alacsony stádiumú tumor, és ezzel együtt annál kedvezőbbek az onkológiai eredmények. Ugyanakkor a harmincas-negyvenes éveiben járó betegek paraméterei egyre jobban hasonlítanak az időskorban megfigyelhető adatokkal (3, 4, 5, 8, 9).

Patel és munkatársai két – 10 évnél fiatalabb – beteg adatait közölték, akiknél Ta stádiumú G1 grádusú átmeneti sejtes karcinóma igazolódott, kiújulás nem fordult elő egyikőjük-nél sem (3).

Lerena és munkatársai hat 20 évnél fiatalabb beteget vizsgáltak. Minden esetben G1 grádusú transitiocellularis carcinoma igazolódott, kiújulást nem figyeltek meg (4).

Fine és munkatársai huszonhárom urothelialis carcinómában szenvedő – 20 évnél fiatalabb – beteg adatait közölték. Két urothelialis papilloma, 10 alacsony malignitási potenciálú papilláris urothelialis neoplasia, 8 alacsony grádusú és 3 magas grádusú urothelialis carcinoma igazolódott. Izominfiltratív tumorról nem találtak, ám 3 esetben előfordult kiújulás (5).

McCarthy és munkatársai hetvenkilenc – 30 évnél fiatalabb – hólyagtumoros beteget vizsgáltak, az esetek többségében jól differenciált, alacsony stádiumú tumor igazolódott, azonban 13,9%-os kiújulási arányt találtak (10).

Erözenci és munkatársai százötvenhat – 40 évnél fiatalabb – hólyagtumor miatt kezelt beteg adatait vizsgálták. A G1 tumorok aránya 15,4%, a G2 tumoroké 65%, a G3 tumoroké pedig 19,6% volt. A betegek 10,9%-ánál fordult elő izominfiltratív daganat. A Ta stádiumú betegekénél 3,5%, míg a T1 stádiumú betegekénél 19,3% volt a progresszió aránya. A 30 évesnél fiatalabbak körében a kiújulás aránya 7,5%, míg 30 és 40 éves kor között 22% volt (11).

Wan és munkatársai tizenkettő 30 évnél fiatalabb, és huszonhárom 30 és 40 éves kor közötti átmeneti sejtes hólyagtumoros beteg adatait hasonlították össze. A fiatalabb populációban a jól differenciált tumorok nagyobb arányban szerepeltek, kilenc betegnél G1, két betegnél G2 és egy betegnél in situ carcinoma igazolódott, míg G3 tumor nem fordult elő. Az idősebb populációban kilenc G1, hat G2 és nyolc G3 grádusú tumor igazolódott. A 30 évnél fiatalabb betegek 25%-ánál, míg a 30-40 éves kor közötti betegek 34%-ánál találtak izominfiltratív tumort (8).

Migaldi és munkatársai ötven 45 évnél fiatalabb és kilencven 55 évnél idősebb felületes hólyagtumoros beteget hasonlítottak össze. A fiatalabb csoportban nagyobb arányban találtak jól differenciált tumorról, kedvezőbb stádiummal, és alacsonyabb volt a kiújulás aránya. A fiatal korcsoportban a G1, G2, G3 grádusok aránya 26%, 58%, 16%, míg az idősebb korcsoportban 13%, 51%, 36% volt. A fiataloknál a tumorok 74%-a volt Ta, 26%-a T1 stádiumú, míg az idősebbeknél 46% vs. 54% volt az arány. 45 év alatt 32%, 55 év felett 64% volt a kiújulás aránya (12).

Gupta és munkatársai 561 beteg adatait feldolgozva kimutatták, hogy a 60 évnél fiatalabb hólyagtumoros betegek körében nagyobb arányban fordul elő jól differenciált és alacsonyabb stádiumú tumor mint a 60 évnél idősebbek körében. 60 éves kor alatt a G3 tumorok aránya 49% volt, szemben a 60 éves kor feletti 61,9%-os aránnyal. Az izominfiltratív tumorok aránya 60 éves kor alatt 22,9%, 60 éves kor felett 29,2% volt (9).

Jelen vizsgálatunkban jelentős eltérést nem találtunk a fiatal és idősebb betegpopuláció között az átmeneti sejtes daganat kiújulási aránya és progressziója tekintetében. Azonban a szakirodalom adataihoz hasonlóan markáns különbség adódott a daganat differenciáltságának és a felületes-izominfiltratív tumorok arányának vonatkozásában. A 45 évesnél fiatalabb csoportban az izominfiltratív tumorok aránya (11%) lényegesen alacsonyabb volt az idősebb betegpopulációhoz (21%) képest. 45 éves kor alatt az esetek felében (54%), míg az idősebb betegpopulációban mindössze 8%-ban igazolódott G1 grádusú tumor. A G2 és G3 grádusú tumorok aránya idősebb korban lényegesen magasabb volt a fiatal betegcsoporthoz képest (56% vs. 31% és 20% vs. 14%). A 45 évnél fiatalabb betegpopuláció ugyanakkor tovább differenciálható. 10 éves kor alatt nem találtunk átmeneti sejtes carcinómával. Az egyetlen 8 éves betegünkénél, akinél hólyagtükrözéssel kimutatott papilláris tumor

miatt végeztünk transurethralis resectiot, a szövettani vizsgálat során jóindulatú daganat, uroepithelialis papilloma igazolódott. Tíz és húsz éves kor között egy betegnél igazolódott transitiocellularis carcinoma, amely Ta stádiumú és egyes grádusú volt. Kedvező paraméterekkel rendelkeztek a 20 és 30 év közötti átmeneti sejtes karcinómás betegek is. Náluk kizárólag felületes G1 vagy G2 stádiumú tumor igazolódott és kiújulás nem fordult elő. 30 és 40 éves kor között a tumorok hasonlóan jól differenciáltak és felületesek voltak, ugyanakkor ebben az életkorban már előfordult kiújulás. Negyven és negyvenöt éves kor között a jól differenciált tumorok mellett G3 stádiumú, izominfiltratív, valamint primeren felületesből izominfiltratívá progrediáló tumor is előfordult.

Következtetés

Hólyagtumor fiatal korban is előfordul, ezért az erre utaló panaszok, tünetek jelentkezésekor gondolnunk kell a daganat lehetőségére ebben az életkorban is. A daganat klinikai képe, a kórisme felállításának módja és a kezelés is megegyezik az idősebb korban alkalmazott módszerekkel. Fiatal korban azonban a hólyagtumorerő általában jól differenciáltak, alacsonyabb stádiumúak és ritkább az izominfiltratív daganat. Ennek következtében fiatal korban a betegek jobb prognózisra számíthatnak. Ugyanakkor számolnunk kell a kiújulás és progresszió lehetőségével. Ezért az utánkövetés, kontroll hólyagtükrözések tekintetében az idősebb korban alkalmazott elveket kell követnünk.

Irodalom

1. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World J Urol* 2009; 27 (3): 289–293.
2. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. International histological classification of tumors. No. 10. Histological typing of urinary bladder tumors. World Health Organization; Geneva: 1973. 15–18.
3. Patel R, Tery T, Ninan GK. Transitional cell carcinoma of the bladder in first decade of life. *Pediatr Surg Int* 2008; 24 (11): 1265–1268.
4. Lerena J, Krauel L, García-Aparicio L, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents: six-case series and review of the literature. *J Pediatr Urol* 2010; 6 (5): 481–485.
5. Fine SW, Humphrey PA, Dehner LP, et al. Urothelial neoplasms in patients 20 years or younger: a clinicopathological analysis using the world health organization 2004 bladder consensus classification. *J Urol* 2005; 174 (5): 1976–1980.
6. Gülpinar O, Soygür T, Baltacı S, et al. Transitional cell carcinoma of bladder with lamina propria invasion in a 10-year-old boy. *Urology* 2006; 68 (1): 204. e1–3.
7. Molnár Á, Csicsenkov P, Kovács A. Fiatal férfi beteg ritka jóindulatú hólyagdaganata. *Magyar Urológia* 2010; 22: 2.
8. Wan J, Grosman HB. Bladder carcinoma in patients age 40 years or younger. *Cancer* 1989; 64: 178.
9. Gupta P, Jain M, Kapoor R, et al. Impact of age and gender on the clinicopathological characteristics of bladder cancer. *Indian J Urol* 2009; 25 (2): 207–210.
10. McCarthy JP, Gavrell GJ, LeBlanc GA. Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age. *Urology* 1979; 13 (5): 487–489.
11. Erözenci A, Ataus S, Pekyalçin A, et al. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients under 40 years of age. *Int Urol Nephrol* 1994; 26 (2): 179–182.
12. Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004; 94 (3): 311–316.