

Felső üregrendszeri myxoid high-grade urothelialis karcinóma ritka és előrehaladott esete

Komjáti Klaudia dr.¹, Giba Nándor dr.², Kovács László dr.¹,
Eizler Kornélia, dr.², Fekete Zoltán dr.¹

¹Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, Urológia Osztály, Székesfehérvár (osztályvezető: Fekete Zoltán dr.)

²Fejér Megyei Szt. György Egyetemi Oktató Kórház, Patológia Osztály, Székesfehérvár Osztályvezető: Micsik Tamás dr.)

Levelezési cím:
Dr. Komjáti Klaudia
Fejér Megyei Szt. György
Egyetemi Oktató Kórház,
Urológiai Osztály
8000 Székesfehérvár,
Seregélyesi út 3.
E-mail: komjatiklaudi@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A húgyúti hámeredetű daganatok egy ritka szövettani változatát mutatjuk be egy esetismertetés kapcsán. Tárgyaljuk a klinikai, szövettani szempontokat, illetve az eset sajátosságait.

Esetismertetés: Idős, korábban egészséges férfibeteg vérévelés, nehéz vizelet miatt jelentkezett urológia járóbeteg-rendelésünkön. Első ultrahangvizsgálat során a húgyhólyagban egygócú, bal ureterszájadékból kiinduló növedék és kétoldali felső üregrendszeri tágulat volt látható részleges vizeletrekedéssel. Gyenge vesefunkciós értékek miatt kontrasztanyaghas-kismedence CT nem készült, hólyagkatéter viselése a vesefunkciós értékeket érdemben nem javította. TUR és TUIP történt egy ülésben, a hólyagtumor low-grade urothelialis karcinómának bizonyult. A beteg általános állapota romlott, többször került visszavételre vérévelés, felhisi-bal oldali hasi fájdalmak miatt. Kontroll-UH-vizsgálat során a bal oldali veseüregrendszerében többgócú daganatos elváltozás, a perinephricus tér inhomogén átépülése és hilusi tumoros góccok voltak láthatók, fizikális vizsgálattal a bal vese tapinthatóvá vált. A beteg fájdalmi miatt bal oldali, nyitott uretero-nephrectomiát végeztünk relatív sürgősséggel. A bal oldali uretero-nephrectomia kórszövettani feldolgozása során myxoid high-grade urothelialis karcinóma igazolódott. A műtét utáni szakban a beteg állapota tovább romlott, majd elhunyt. Első megjelenés, tünetek és a beteg elvesztése között alig négy hónap telt el.

Megbeszélés: Myxoid high-grade urothelialis karcinóma rendkívül alacsony esetszámban közölt daganat, amelynek terápiája – legyen az húgyhólyagban, vagy felső üregrendszerben – eddigi tapasztalatok alapján elsősorban sebészi. Áttekintjük a klinikopatológiai jellemzőket, immunfenotipizálást, diagnosztikus lépéseket, felmerülő differenciáldiagnosztikai nehézségeket, hogy a patológus és klinikus számára megkönnyítsük a betegség felismerését.

A rare and advanced case of upper tract high-grade myxoid urothelial carcinoma

SUMMARY

Objective: We present a rare histological variant of the urothelial carcinomas. We describe the diagnostic procedures, the clinical features, the aspects of the histological investigation, and the specificity of our case.

Case report: An elderly, otherwise healthy man presented at our urology outpatient clinic with haematuria and dysuria. The first ultrasound examination showed a unifocal specimen originated from the left ureter ostium and bilateral dilation of the upper urinary tract, with urine retention in the bladder. Due to the impaired renal function, we omitted the contrast-enhanced abdominal-pelvic CT scan. Continuous wearing of urethral catheter did not improve the renal function. The patient underwent transurethral resection of the bladder tumour and the incision of the bladder neck, the result of the histology examination was low-grade urothelial carcinoma. General condition of the patient deteriorated and he was admitted to the hospital with haematuria and upper and left quadrant abdominal pain on multiple occasions. The repeated ultrasound examination showed multiplex tumour mass in the renal pelvis, inhomogeneous perinephric remodelling and hilar metastases. On physical examination, the left renal mass was palpable. Since the patient was in great pain we performed an open uretero-nephrectomy with relative urgency. The histopathological examination of the uretero-nephrectomy specimen confirmed a myxoid high-grade urothelial carcinoma. After the operation the general condition of patient further deteriorated, and died shortly after. From the first examination until the death only four months passed.

Conclusion: Myxoid high-grade urothelial carcinoma is a poorly reported malignancy. The first line therapy for myxoid high-grade urothelial carcinoma in the upper and lower urinary tract – based on limited experience – is primarily surgical. We review

Következtetések: Ez idáig dokumentált esetek száma igen kevés, leginkább hólyagban leírt urothelialis daganattípus, egyértelmű konzekvenciákat összegyűjtött adatokból nem tudunk levonni. A diagnózis felállítása és a radikális sebészi ellátás gyorsasága életmentő lehet ezen betegek számára. Általánosságban elmondható, amennyiben felső húgyúti daganat gyanúja betegünk esetében felmerül, mielőbbi diagnosztikus és terápiás törekvéseinket forszírozni kell.

KULCSSZAVAK

UROTHELIALIS KARCINÓMA, FELSŐ ÜREGRENDSZERI UROTHELIALIS DAGANATOK, RITKA DAGANATTÍPUSOK, MŰTÉTI TERÁPIA, MYXOID HIGH-GRADE UROTHELIALIS KARCINÓMA

Bevezetés

A urológiai gyakorlatban vérvizelés pontos kivizsgálása mindennapi rutinja a gyakorló urológusnak. Cisztoszkópiával igazolt húgyvezeték szájadék környéki daganat esetében – a normális felső húgyúti UH morfológia ellenére – nem tekinthetünk el a felső húgyutak pontosabb képalkotó vizsgálatától. Ideális esetben kontrasztanyaghas-kismedence CT-vizsgálat szükséges. Amennyiben ennek elvégzését a beteg vesefunkciós értékei, kontrasztanyag-allergiája nem teszik lehetővé, úgy natív has-kismedence CT-vizsgálat, has-kismedence MRI-felvétel is szóba jöhet.

A húgyutakat érintő leggyakoribb malignus elváltozás, húgyúti hámból kiinduló, ún. urothelialis karcinómák 10%-a a felső húgyutakban manifesztálódik. A felső üregrendszeri tumoros megbetegedések 17%-ában húgyhólyagi fióktumor is jelen van.

A felső és alsó húgyúti urothelialis tumorok esetében a CT-urográfia szenzitivitása 96%-os, specifitása pedig a 99%-ot eléri. Az MRI-urográfia szenzitivitásában jócskán elmarad, mintegy 69%, specifitása azonban magas, 97%. Hasonlóan jó értékeket 96%-os specifitást és szenzitivitást még a retrográd urográfiával érhetünk el, míg a kiválasztásos urográfia 80%-os szenzitivitása és 81%-os specifitása jóval alacsonyabb (1).

A vizelet citológiai vizsgálatának is van jelentősége, bár tudjuk, hogy felső üregrendszerben elhelyezkedő tumorok esetében a pozitív citológia aránya alacsonyabb a húgyhólyag-tumorokéhoz képest. Felső húgyúti daganatok esetében a pozitív esetek szelektív citológia során eredményesebben kimutathatók. Továbbá elmondható, hogy a citológiai vizsgálat a high-grade daganatokat nagyobb eséllyel azonosítja szemben a low-grade variánssal. A legutóbbi kutatások szerint a Barbotage-citológia során a felső üregrendszeri tumorok mintegy 91%-a detektálható, illetve a low-grade tumorok kimutatására is szenzitív a vizsgálat (2).

A mindennapi betegellátás során az urothelialis karcinómák megszokott eseteivel találkozunk, amelyek legtöbbször a szövettani grádus besorolásnak és TNM-stádiumnak megfelelő

the clinicopathological features, the immune phenotypisation, the diagnostic steps, and the difficulties of differential diagnostic. Our aim is to make the diagnosis of the disease easier for urologists and pathologists. Only a few cases have been reported most of which are about urothelial carcinoma in the bladder. No clear conclusion can be made based on these limited data. Early diagnosis and surgical treatment can be life saving for these patients. We can conclude that in the suspicion of upper urinary tract carcinoma, fast diagnostics and treatment should be forced.

KEYWORDS

UROTHELIAL CARCINOMA, UPPER URINARY TRACT MALIGNANCY, RARE MALIGNANCY, SURGICAL THERAPY, MYXOID HIGH-GRADE UROTHELIAL CARCINOMA

lefolyást mutatnak és ennek megfelelő ellátást és követést igényelnek. A húgyutak urothelialis karcinómája a felszíni epitheliumból kiinduló megbetegedés, a felső-húgyutakban felfedezett daganatok 2/3-a, a diagnózis pillanatában már invazív terjedést mutat.

A myxoid (high-grade) urothelialis karcinóma egy ritka megjelenése a húgyúti daganatoknak, amelyről a nemzetközi szakirodalomban is ritkán tesznek említést. Az általunk bemutatott esetben az első megjelenés, a tünetek és a beteg elvesztése között alig négy hónap telt el.

Esetismertetés

A lényegi alapbetegségben nem szenvedő, 79 éves férfibeteg 2021 augusztusában szakrendelésünkön jelentkezett vizeletindításkor megjelenő néhány csepp vér, közepes fokú dysuriás panaszok miatt. Panaszai újkéletűek voltak, azokat 2-3 hete vette észre. 2021 januárjában a jobb oldali emlő érzékenysége és tapintható duzzanata miatt járt kivizsgáláson, elvégzett mammoográfia kórosat nem írt le, góckutatás nem történt.

Első megjelenés során készült hasi UH-felvételen jobb oldalon mérsékelt, bal oldalon közepes fokú veseüregrendszeri tágulat ábrázolódt, a bal szájadék magasságában egy 20 mm-es intraluminális növedék volt látható. 4-500 ml-es reziduummal vizelt, laborsorában beszűkült vesefunkciók (Se kreatinin: 158 $\mu\text{mol/l}$, eGFR 35 ml/min/1,73 m^2) voltak. További diagnosztikus és terápiás lépésektől a beteg kezdetben családi okokra hivatkozva tartózkodott.

A beteg 2021. szeptember végén elfogadta az állandó hólyagkatéter-behelyezést, és a kivizsgálást, ami október első hetében cisztoszkópiával folytatódott. A bal szájadékból „kilógó” 20 mm-es papillaris tumor volt látható. A kontroll vesefunkciós értékek katéterbehelyezést követően sem javultak, így mielőbbi TUR + TUIP mellett döntöttünk.

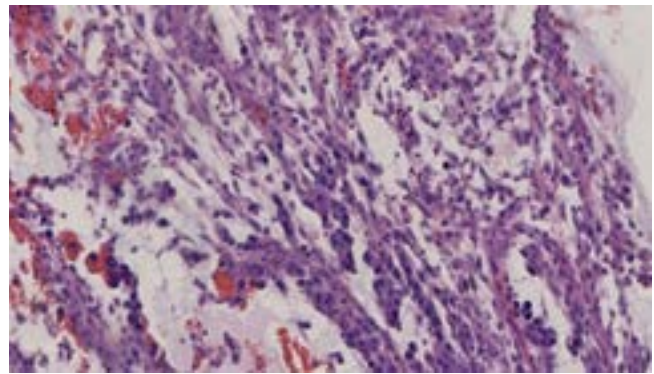
2021. október 15-én végzett beavatkozás során papillaris tumor került eltávolításra, a reszekció az ureterszájadékot és az intramurális ureterszakaszt is érintette. A műtét során a bal oldali ureterszájadékot vélhetően nem sikerült felszabadítani, vizeletes akció hosszas várakozást követően sem volt látható. A kórszövettani vizsgálat egy low-grade papillaris urothelialis karcinómát (laphám metaplasztikus területekkel) mutatott. Hazabocsájtást követően 2 nappal masszív haematuria miatt jelentkezett, amely konzervatív terápia mellett megszűnt. Hazabocsátása után 2 nappal vizelete elakadt, ismét katétert kapott.

2021. november 8-án haematuria és epigasztriális-bor-daív alatti fájdalom miatt osztályos felvétel történt, kontrollultrahang során a bal veseüregrendszerében már látható volt a felső és a középső kehelyrendszerben is endophyticus tumorszaporulat. Ekkor a fizikális vizsgálat során a bal oldali vese már tapinthatóvá vált és érzékeny volt. A beteg fájdalmait és állandó hányingerét, protonpumpa-gátlókkal, minor és maior opioid fájdalomcsillapítókkal és egyéb tüneti terápiával eredményesen csillapítani nem tudtuk. A beteg általános állapota szemmel láthatóan 3 hónap alatt jelentősen leromlott, testsúlya mindegy 15%-át elvesztette, preoperatív 2 E vörösvértest transzfúziójára volt szükség.

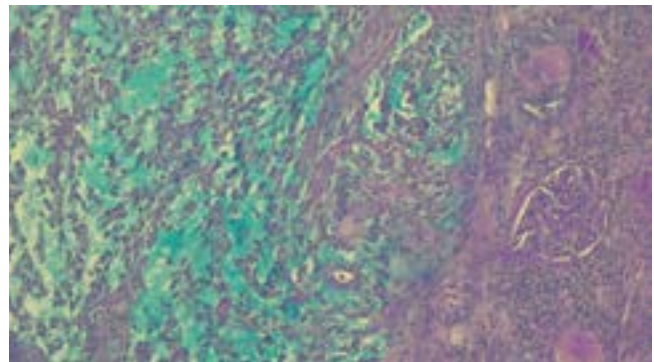
A bal oldali nyitott uretero-nephrectomia indikációjának a beteg hasi fájdalmait tekintettük, a beavatkozásra 2021.11.18-án került sor. Az ureterszájadék endoszkópos körbevágása során a hólyagban újabb makroszkópos tumort nem találtunk. A vese kemény terimébe volt foglalva, számos ponton a Gerota-fasciát meghaladó, peritoneumot, a m. psoast, a rekeszizmot infiltráló lokálisan előrehaladott tumoros folyamatot találtunk. A hilusi erek izolálása tumoros nyirokcsomók között történt. Makroszkóposan egy rendkívül adherens, fekete-lilás tumorosan átépült vese és feszesen kitöltött proximális ureterszakasz volt látható. Az ureter mentén tompán preparáltunk a kismedencében, a reszekált terminális uretert előemelve a preparátumot egyben eltávolítottuk.

A műtéti preparátum patológiai feldolgozása megtörtént. A daganat nyákos jellege már az indítás során is megfigyelhető volt. Mikroszkópos vizsgálattal urothelialis hámszövetekre emlékeztető daganatsejt-proliferáció látszott. A szolid területeket, fészkeket és kötegeket képező tumorsejtek magjai közepes-súlyos mértékű atípiát és polimorfíát mutattak. Citoplazmájuk gyakran bőséges, eozinofil festődésű volt (1. ábra). Az intercelluláris térben alcian-kékkel festődő nyákos anyag szaporodott fel (2. ábra). Immunhisztokémiai vizsgálattal a daganatsejtek erős p63 (3. ábra) és CK7-pozitivitást, fokális GATA3-pozitivitást (4. ábra), valamint CK20-negativitást mutattak.

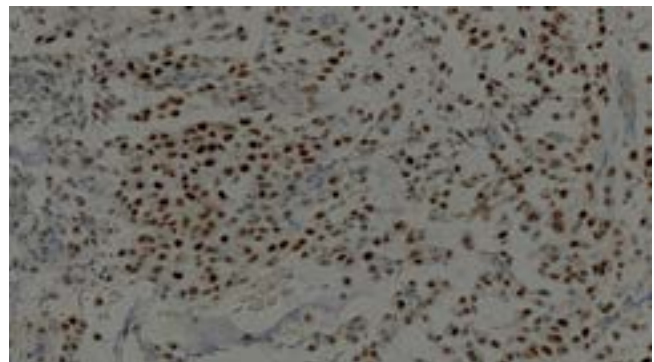
A mikroszkópos morfológia és az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményének együttes értékelésével, myxoid high-grade urothelialis karcinóma diagnózisát



1. ÁBRA: A KÖTEGEKBE RENDEZŐDŐ DAGANATSEJTEK KÖZÖTT NYÁKOS ANYAG JELENIK MEG (HEMATOXILIN-EOZIN FESTÉS, 200×)



2. ÁBRA: ALCIÁNKÉK-FESTÉSSEL MEGJELÉNÍTETT MYXOID ALAPÁLLOMÁNY (200×)



3. ÁBRA: ERŐS POZITÍV MAGI JELÖLŐDÉS P63 IMMUNHISZTOKÉMIAI REAKCIÓVAL (200×)

állították fel. A daganat a vesemedencére és a vesealományra, az ureterre, a perinephricus és peripelvicus zsírszövetre, valamint az azonos oldali mellékvesére is kiterjedt.

A beteg általános állapota a beavatkozást követően nem javult tartósan, hasi panaszai kezdeti enyhülés után visszatértek más jelleggel. Vesefunkciója javulást

mutatott, így has-kismedence kontrasztos CT-felvételt kértünk továbbra is fennálló diffúz hasi fájdalmi miatt. A 2021.11.30-án elvégzett vizsgálat bal oldalon a retroperitoneumban nagy kiterjedésű tumormasszát írt le, amely az aorta falával volt összefüggő. Tumoros nyirokcsomók jelentek meg a bal rekeszszár mögött, a retroperitoneumban, multiplex tumoros peritoneális góccokkal. Kétoldali szegmentális pulmonalis embólia is leírásra került (5. ábra, 6. ábra).

A palliatív műtét a beteg fájdalmait tartósan nem enyhítette. Beavatkozást követő átmeneti javulás ellenére a beteg általános állapota rapidan hanyatlott, 12.04-én a beteget elvesztettük.

Megbeszélés

Az urothelialis karcinóma a húgyutakat érintő leggyakoribb malignus daganat. Az esetek több mint 90%-ában a húgyhólyagban fordul elő. Mikroszkópos megjelenése igen változatos lehet. Jellegzetes szöveti kép esetén speciális variánsok különböztethetők meg, amelyek pontos azonosítása gyakran prognosztikus és prediktív jelentőséggel bír.

A myxoid urothelialis karcinóma a 2016-ban kiadott húgyúti és férfi nemi szervek daganatait klasszifikáló WHO-kiadványban önálló entitásként nem szerepel. Különálló hisztológiai variánsként elsőként Tavora és Epstein vizsgálták 2009-ben (3). Ezt követően több, kis esetszámú közlemény is foglalkozott a témával (4, 5). Vesemedencei kiindulású nyákos urothelialis karcinómáról e cikk megírásáig mindössze egyetlen közlés született (6). A 71 éves nőbeteg esetében a primer daganat legnagyobb átmérője 32 mm volt, a radikális nephro-ureterectomia kuratívnak bizonyult. A 16 hónapos utánkövetés során a betegség nem tért vissza. Az eddigi szűkös irodalmi adatok, amelyek leginkább a húgyhólyagban leírt eseteket vettek számításba, arra engednek következtetni, hogy a betegség többnyire a férfiakat érinti. A betegek életkora általában meghaladja a 60 évet (3).

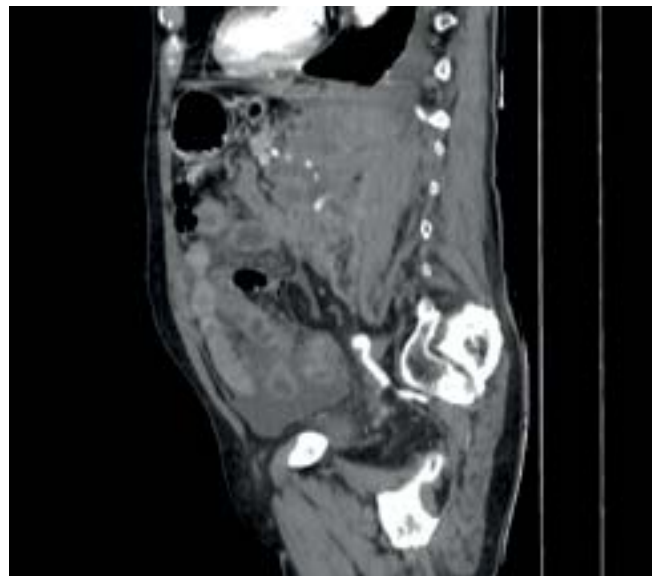
Fontos megemlíteni, hogy a myxoid urothelialis karcinóma diagnózisának felállításához egyéb, extracelluláris nyáktermeléssel járó entitások kizárása szükséges. A primer és szekunder mucinosus adenocarcinomák lehetőségére minden esetben gondolni kell. Emellett kizárandó az invazív urothelialis karcinóma sarcomatoid variánsa is, valamint egyéb, mesenchymalis eredetű entitások (pl.: myoepithelioma, chordoma).

Az elkülönítő diagnózishoz számos immunhisztokémiai reagens áll rendelkezésre (pl. GATA3, CK7, CK 20, p63, p40, uroplakin II és III.), amelyek kombinált alkalmazása lehetővé teszi a tumorsejtek urothelialis eredetének igazolását.

Ezen daganatformára is érvényesek az EAU-irányelvekben megfogalmazott diagnosztikai lépések, azonban végleges szövettani diagnózist itt a primer tumor patológiai vizsgálati eredménye ad, ahogy az az általunk bemutatott esetben is jól látható. Esetünkben sajnos a beteg utánkövetéséről és a tumor hosszabb távú viselkedéséről nem tudunk nyilatkozni.



4. ÁBRA: GYENGE POZITÍV MAGI JELÖLŐDÉS GATA3 IMMUNHISZTOKÉMIAI REAKCIÓVAL (200×)



5. ÁBRA: A KITERJEDT RETROPERITONEÁLIS TÉRFOGLALÁS JÓL LÁTHATÓ A SZAGITTÁLIS CT-FELVÉTELEN A M. PSOAS MENTÉN

Húgyhólyagban előforduló azonos típusú daganatok kórlefolyásáról vannak korlátozott adatok, azonban a betegség agresszivitása vita tárgya. Azon kevés vizsgálati eredmény alapján, ami jelenleg rendelkezésünkre áll, csupán arra tudunk következtetni, hogy malignitása alacsonyabbnak tekintett a szokványos high-grade urothelialis karcinómáétól. Jelen beteg esetében azonban ez a feltevés megcáfolható.

Következtetések

Esetünk kapcsán néhány tanulságot megfogalmaztunk.

Gynecomastia miatt részletes kivizsgálás, góckutatás nem történt, itt már egy hasi UH, általános laborvizsgálat eredményei korábbi diagnózishoz vezethettek volna, kedvezőbb életkilátásokkal. Úgy, mint a betegek nagy többsége általános laborvizsgálat, szűrővizsgálat nem történt időszakosan alapellátás keretein belül.

A felvételi státuszban egy retenciós hólyag, kétoldali üregrendszeri tágulat került leírásba, ami önmagában magyarázhatja a postrenalis veseelégtelenség klinikai képét. Ilyen esetben sosem szabad elfelejteni, hogy egy eltérés mögött több szerv megbetegedése is állhat.

A csökkent vesefunkció ellenére is ragaszkodni kell a pontosabb, reprodukálható képalkotó vizsgálathoz, akár natív CT-vagy MRI-vizsgálat formájában. Alsó húgyúti beavatkozás során ilyen esetben retrográd uretero-pielográfia is szolgáltatathat használható morfológiai információt. Kérdéses esetben a szelektív felső húgyúti vizeletminta citológiai vizsgálata is hasznos lehet, báresetünkben valószínűleg nem lett volna konzekvenciája.

Szem előtt kell tartani, hogy a hólyagból eltávolított tumor szövettana nem minden esetben egyezik meg a primer (vagy szinkron) felső üregrendszeri tumoréval, általunk leközölt példánkban is egy low-grade urothelialis daganat került diagnózisra a TUR során, ennek ellenére a primer tumor szövettana meglepő eredményt hozott.

Összességében elmondható, hogy egy későn diagnosztizált esettel álltunk szemben. Meg kell említeni, hogy a szokásos betegutak a járvány alatt átépültek, lelassultak, illetve bizonyos részei teljességgel felborultak. A műtéti indikációnak a beteg panaszait tekintettük.

Minden makroszkóposan „érdekes” preparátumot dokumentálni kell, hiszen most is utólag derült ki, hogy ritka kórképet kezeltünk. Sajnos intraoperatív fotóanyagot nem tudunk mellékelni. Tekintettel a betegünk előrehaladott



6. ÁBRA: AZ AORTA MELLET JÓL LÁTHATÓ A SZÖVETMASSZA A POSZTOPERATÍV CT-FELVÉTELEN

betegségére, az eddigi tudományos értekezésekhez tapasztalataink alapján érdemi következtetést nem tudunk hozzátenni. Csupán azt a kijelentést tehetjük, hogy eset-tanulmányunk során a felső üregrendszerben igazoltuk a myxoid high-grade urothelialis karcinóma megjelenését.

Irodalom

1. Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol* 2012; 19(9): 1134–40. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.05.004>. Epub 2012 Jun 19.
2. Malm C, Grahn A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. *Scandinavian Journal of Urology* 2017; 51(2): 137–145. <https://doi.org/10.1080/21681805.2017.1295102>. Epub 2017 Apr 7.
3. Tavora F, Jonathan I, Epstein I. Urothelial carcinoma with abundant myxoid stroma. *Hum Pathol* 2009; 40(10): 1391–8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.04.002>
4. Cox RM, Schneider AG, Sangoi AR, et al. Invasive urothelial carcinoma with chordoid features. *Am J Surg Pathol* 33(8): 1213–1219. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e3181a8ffbe>
5. Tao TT, Chen J, Hu Q, et al. Urothelial carcinoma of the bladder with abundant myxoid stroma. *Medicine* 99(28): e21204 <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021204>
6. Behzatoğlu K, Boyacı C, Okçu O, et al. Mucinous urothelial carcinoma of the renal pelvis. *Rare Tumors* 6(4): <https://doi.org/10.4081/rt.2014.5485>