

**EüM szakmai irányelv**  
**hólyagdaganatok diagnosztikájához és gyógykezeléséhez**  
 (Közzétéve: Egészségügyi Közlöny 2002. évi 11. szám)

**Hólyagdaganatok ; diagnosztika és gyógykezelés**

**1. AZ IRÁNYELV CÉLJA**

*1.1. Az irányelv által érintett klinikai terület, probléma pontos meghatározása, és az irányelv azzal kapcsolatos alapvető célkitűzéseinek megfogalmazása.*

A hólyagdaganatok diagnosztikája és gyógykezelése a nemzetközi és a hazai urológia egyik legnehezebb területe. Az Országos Urológiai Intézet évenkénti statisztikai adatai szerint a húgyhólyag daganatok diagnosztikája, műtéti és gyógyszeres kezelése nem minden esetben a legjobb gyógyulást biztosító gyakorlat szerint történik.

Az irányelv összeállításának célja a jobb gyógyulási eredményeket biztosító diagnosztikai és terápiás eljárások megismertetése, bevezetése, elterjesztése.

**2. AZ IRÁNYELV-FEJLESZTÉSEL KAPCSOLATOS INFORMÁCIÓK**

*2.1. Előszó: Az irányelv készítését kezdeményező szervezet, vagy munkacsoport által megfogalmazott előszó, a felhasználóknak szóló ajánlás.*

A húgyhólyagrak hazai kezelési eredményei elmaradnak az európai tanulmányok eredményeitől.

Az irányelv bevezetését fontosnak tartjuk, mert az utóbbi évek tapasztalatai azt bizonyítják, hogy a korszerű elvek szerint írt diagnosztikai és gyógykezelési eljárások a hólyagdaganatos betegek gyógyulási kilátásait eredményesebbé teszik, nemcsak a túlélést, hanem az életkvalitást is javítják és a teljes rehabilitációt is biztosíthatják.

*2.2. Irányelv fejlesztésében érintett klinikai szakterületek, véleményező testületek:*

Országos Urológiai Intézet, Urológiai Szakmai Kollégium

*2.3. Dokumentáció*

**2.3.1. Az irányelv érvényességi ideje: 2003. december 31.**

Az irányelvet kétévente az Egészségügyi Minisztérium felülvizsgálja.

**3. AZ IRÁNYELV LEÍRÁSA**

*3.1. Tartalom*

*3.2. Bevezetés*

*A klinikai probléma háttere, klinikai relevanciája, magyarországi helyzetkép, epidemiológiai, morbiditási, mortalitási adatok, a betegség súlyossága, költségei, stb.*

A húgyhólyagrak az összes rosszindulatú daganat 3%-át képezi. A húgyhólyag daganatainak 90-95%-a epitheliális, 3-4%-a mesenchimális eredetű. A primer epitheliális daganatok alaptípusai: A. urotheliális (átmeneti sejtes, transitiocellularis) tumor 90%, B. laphámrák 5-7%, C. adenocarcinoma.

1-3%, D. kevert rák, E. differenciálatlan rák. A kevert és differenciálatlan rákok csupán néhány százalékot képviselnek. Differenciáldiagnosztikai szempontból nem szabad figyelmen kívül hagyni a másodlagos daganatok lehetőségét sem (prostatata, ovárium, colorectum stb.).

A felsorolt epitheliális tumorok etiológia, incidencia, biológiai magatartás, prognózis és kezelési mód szempontjából is különbözőek, ezért elkülönített tárgyalásuk indokolt.

A húgyhólyag urotheliális tumorainak incidenciája az utóbbi évtizedekben növekszik, s a korábbi 1:3 nő-férfi arány is változást mutat a nők fokozódó érintettsége következtében. Az átlagos életkor a diagnózis idején 65 év. A betegek 75-85%-ában a betegség a mucosára, vagy a submucosára korlátozódott. A további 15-25%-nál volt izom invazív a folyamat, vagy már nyirokcsomóáttét képződött.

Stádium szerinti százalékos előfordulás:

hólyagra lokalizálódó (Ta-is, 1-2NOM0): 75-85%,

környező szervekbe terjedő és távoli áttétek: 15-25%.

Pontos hazai epidemiológiai adataink nincsenek.

Az Országos Urológiai Intézet szerint 1999-ben 5725 TUR, 153 cystectomy és 83 hólyagfal resectio történt.

*3.2.1. Az irányelv fejlesztésének szükségessége, a témaválasztás indoklása*

A hólyagrak kezelése a fejlett egészségüggyel rendelkező országok számára is nehéz feladat. A két fő probléma, hogy a felületes hólyagdaganat a kezelések ellenére kiújul és progrediál, az invazív daganat pedig jelentős százalékban a beteg halálához vezet, és ezt a kiterjesztett műtétek is csak részben akadályozzák meg. A hólyagrak hazai kezelésében előrelépést jelenthet, ha a felületes hólyagdaganatot nem kezeljük egységes betegségcsoportként, az idejekorán felismerésre került, radikális cystectomiára szoruló beteg kezelésére pedig olyan centrumokban kerül sor, ahol nagy gyakorlattal, ezért biztonsággal operálják.

A diagnosztikai és gyógykezelési eljárások jelenlegi irányelveinek bevezetését az alábbi okok késleltetik:

- konzervatív szemlélet,
- a gyógyítás "szabados-szabadságára" történő hivatkozás,
- az egyetemek teljes autonóm volta,
- az e területen való műtéti jártasság hiánya,
- a patológiai háttér elégtelen volta,
- műszerezettség problémák,
- a nem valós tevékenység szerinti költségfinanszírozás,
- számosan másként ítélik meg egy-egy beavatkozás értékét, szükségességét (gyógyítási szabadság),
- olyan részlegeken is történik tumor-diagnosztizálás és kezelés, ahol a személyi és az objektív feltételek nem adóttak, ahol nincs konzultációs lehetőség (patológus) és ahol évente csak 3-5 műtétet végeznek,
- a klinikák, osztályok egy része a felületes és az izomba terjedő hólyagdaganatok kezelését nem a stádiumbeosztásnak megfelelően végzi. Sokan csak a TUR-t és az intravezikális adjuválast alkalmazzák,
- gondot jelent továbbá, hogy az OEP évek óta nem rendezte az adjuváns intravezikális kemo- és immunterápia finanszírozását (pl. a Mitomycin, Adriamycin ambuláns kezelésre nem engedélyezett, az igen drága Interferon viszont igen).

### **3.2.2. Az irányelv bevezetésével elérhető eredmények, várható egészség-nyereség. Az irányelv gyakorlati bevezethetőségének esélyei, feltételei, a jelenlegi gyakorlat megváltoztatásának esélyei**

Az irányelvek bevezetésével az irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint:

- a praxisvariációk szignifikánsan csökkenthetők,
- a gyógykezelési eredményesség, hatékonyság javítható,
- a költségkhatás csökkenhet.

Az irányelvek gyakorlati bevezethetőségének esélyei attól függenek, hogy rendeletben mennyire szabályozzák a javasolt irányelvek betartását, illetve a különböző intézetekben történő gyógykezelések menetét milyen mértékű ellenőrzés követi.

Az irányelvek gyakorlati bevezethetőségét gátló tényezők:

- jelenleg megengedett a "mindent minden osztályon" történő kezelések végzése,
- a diagnosztikus algoritmus szerinti vizsgálatokhoz szükséges személyi feltételek, készülékek, műszerek hiányos volta,
- a műtétek végzéséhez nagy gyakorlattal rendelkező klinikákon, osztályokon a műtői és a posztoperatív ápolási körülmények nem felelnek meg sem a higiénés, sem a felszereltségi előírásoknak,
- az utógondozási tevékenység szervezetlen volta,
- jelenleg nem urológiai osztályokon is történnek radikális hólyagdaganat-műtétek. Megjegyezni kívánjuk, hogy a műtét elvégzése csak egy része a gyógykezelésnek, a komplett kezeléshez urológiai szemlélet is szükséges.

Az ellátási szint megjelölését nehezíti az a tény, hogy a klinikák, s a megyei osztályok egy része hiányos műszerezettsége, a fekvőbeteg-ellátáshoz szükséges műtői ellátottsága és számos egyéb ok miatt az utóbbi évtizedben nem tudott lépést tartani a jobb körülmények között működő egyes városi osztályokkal.

Véleményünk szerint a személyi-tárgyi és a jártassági feltételek felmérését követően lehet majd a szintek szerinti ellátást meghatározni.

A progresszivitás megoldását klinikák, fővárosi osztályok, vagy megyei és városi osztályok társulása megkönnyíthetné, meggyorsíthatná. Később sorra kerülhetne az átrendeződés, melyre egyébként is rendszeresen sort kell keríteni, hiszen egy-egy klinika, osztály szakmai tevékenysége, megítélése a vezetőtől, munkatársaitól és a körülményektől függ. Erre pedig az új személyek kinevezésekor figyelni kell.

A húgyhólyagdaganatok komplex kezelését leghatékonyabban centrumokban lehet végezni. Szervezésük tovább nem halasztható el, hiszen a magas szintű irányelvek szerinti munka nemcsak a betegek eredményesebb gyógykezeléséhez, hanem a szakorvosképzéshez, továbbképzéshez és a tudományos munkához is szükséges. Ugyancsak a centrumok feladata a szakmai irányelvek karbantartása és továbbfejlesztése. Bizonyos műtétek centrumokban történő végzése azonban nem jelenti azt, hogy azokon a klinikákon, megyei, városi osztályokon, ahol a feltételek részben adóttak, nem komplikált, "bizonyos" súlyossági fokig műtét, s gyógyszeres kezelés ne lenne végezhető. Ezen intézetek kijelölésekor az OUI statisztikai jelentései alapján a szakma vezetőinek kell állást foglalni.

## **3.3. RÉSZLETES IRÁNYELV**

### **3.3.1. Transitionalis carcinoma**

#### **3.3.1.1. A kezelés eredményeit meghatározó tényezők, rizikófaktorok:**

- A tumor kiterjedése (Ta-1, Tis, T>T1),
- a tumor malignitási fokozata (gradus),
- in situ carcinoma,
- multiplex megjelenés,
- a tumor nagyság (3 cm-nél kisebb, vagy nagyobb tumor),
- a recidívák gyakorisága, a recidíva intervallumok,
- a karcinogének expozíciója (dohányzás és aromás aminok).

A rizikófaktorok figyelembevételével a felületes hólyagtumoros betegek olyan csoportja szűrhető ki (T1G3+-Tis), amelyben a progresszió valószínűsége 50-80%-os.

A TNM rendszer egy gyűjtőfogalomba (felületes hólyagdaganat) sorolja a Tis, Ta és T1 eseteket, pedig lefolyásuk szerint ezek közül a Tis és a T1G3 eseteket ki kell emelni (T1G3+-Tis több mint 50%-ban -> T2), mert a túlélés szempontjából nem,

vagy alig különböznek a esetektől. A felületes hólyagdaganat fogalomkörét ezért tovább kell osztani, alacsony, közepes és magas kockázatú esetekre. Alacsony kockázatú felületes hólyagdaganat a TaG1, szoliter, <3 cm, közepes kockázatú a TaG1 multiplex, >3 cm, a T1G1-2, magas kockázatú a T1G3 és Tis. Nincs tehát éles határ a felületes és az invazív (T1G3+Tis és a T2) hólyagrák között - mely elválaszt egy viszonylag jobb és egy viszonylag rosszabb prognózisú betegséget - hanem folyamatosan emelkedő malignitású betegségről van szó.

Az 1997-es új TNM beosztásban a korábbihoz képest jelentős változtatás, hogy T2 kategóriába sorolja a hólyagfal teljes izomzatára kiterjedő infiltrációt és a T3 már az izomrétegen túli terjedést mutat. A T4a kategória zavaró ellentmondása, hogy a prosztatata érintettségét egy csoportba sorolja, függetlenül attól, hogy a daganat csak a prosztatában lévő ductusok falában helyezkedik el, vagy beszűri a stromát is, ez utóbbi persze direkt ráterjedés is lehet a hólyagalapról. *Esrig* szerint az öt éves túlélés stroma infiltrációval 36%, míg stroma infiltráció nélkül 71%.

### 3.3.1.2. N stádium

N0 Regionális nyirokcsomó áttétek nincsenek.

N1 Szoliter nyirokcsomó áttét azonos oldalon, legnagyobb kiterjedésében 2 cm, vagy annál kisebb.

N2 Áttét(ek) szoliter nyirokcsomóban, 2 cm-nél nagyobb, de 5 cm-nél kisebb.

N3 Nyirokcsomó metasztázisok, köztük 5 cm-nél nagyobb átmérőjűek is vannak.

### 3.3.1.3. Távoli áttétek (M stádium)

Felfedezéskor a tumor 85%-ban a hólyagra korlátozódik, 15%-ban pedig már regionális, vagy távoli áttétek észlelhetők. A távoli áttétek leggyakrabban a májban és a csontokban fordulnak elő. Az előrehaladott tumor helyileg terjedve nem ritkán a szomszédos szervekbe (rectum, hüvely, belek, barlangos testek stb.) penetrál.

### 3.3.1.4. Grading (G)

A hisztológiai grading a szöveti anaplaziát, a celluláris abnormitásokat, mitózisokat figyelembe vevő 3, vagy 4 fokozati beosztás. Hazánkban 3 fokozat, G1-G3 használatos: 1. Jól differenciált, 2. közepesen differenciált, 3. rosszul differenciált. Gx a meghatározhatatlan differenciáltságú daganatok jelölése.

Az *urotheliális tumorok panurotheliális természete* miatt *multicentricitás*ra kell gondolni és egyéb lokalizációkat is kell keresni (panurotheliális folyamat). Az idő- és térbeli multicentricitást nevezzük *krónikus polikronotópiának*. Az urothelium nyugtalanságától függ, hogy mikor, milyen formában és malignitási fokban jelentkezik újabb tumor. Az urothelium nyugtalansága különböző súlyosságú diszpláziákban (intraurothelialis neoplázia: IUN) nyilvánulhat meg.

### 3.3.1.5. A daganat kiújulása

Három formáját különböztetjük meg:

- az új tumor a hólyagban más helyen keletkezik (diszplázia, in situ carcinoma eredményeként),
- recidíva a korábbi tumorból spontán leöklődött, vagy annak eltávolítása során (TUR) "elszabadult", lebegő tumorsejtekből,
- az inkomplett eltávolítás után tumorszövet marad vissza.

Sajnos a mindennapi gyakorlatban a három forma elkülönítése nem érvényesül, s egyaránt kiújulás, vagy recidívaként szerepel.

### 3.3.1.6. Progresszió

A húgyhólyagdaganatok első kezelésekor észlelt állapotához viszonyítva recidíva esetén növekedhet a tumor száma és fokozódhat a tumorsejtek differenciátlansága (G), valamint a mélybe terjedés mértéke (T).

A felületes urotheltumorok kiszámíthatatlan biológiai természete miatt a TUR utáni kiújulási és progressziós ráta nagyon eltérő. Az első három hónapban észlelt kiújulás fontos prognosztikai jel a rizikó felbecsüléséhez. A tumorok heterogenitása a daganat egyes sejtcsoportjainak a különféle kemoterápiás szerekre, illetve a radioterápiára adott eltérő válaszában is megnyilvánul. Ez lehet az alapja a kombinált kezelésnek.

### 3.3.1.7. Kórismezés

A tumor korai felismerése esetén a prognózis jobb. A hólyagrák legjellemzőbb tünete a vérvizelés. Gyakran sajnos hónapok, évek telnek el az első vérvizelés után anélkül, hogy a beteg orvoshoz fordulna. Az is félrevezethet, hogy a vérvizelés spontán megszűnik, és ezt a beteg gyógyulásként értékeli. Különösen nehéz az alvadásátlót szedő betegek esete, mert a vérvizelést ennek tulajdonítják, pedig hólyagdaganat is lehet a háttérben. Előrehaladott esetekben vizelési ingerek, gyakori vizelés és diszuria is megjelenik.

#### 3.3.1.7.1. Hólyagdaganat gyanúja esetén kötelező a következő vizsgálatok elvégzése:

- fizikális vizsgálat (benne rektális és vaginális tapintás),
- vizeletvizsgálat,
- laboratóriumi vérvizsgálat,
- ultrahang-vizsgálat (ha ez nem negatív a felső húgyutakra vonatkozóan, vagy a citológia pozitív, akkor urográfia),
- vizelet citológia,
- uretroszkópia és diagnosztikus TUR, (mely lehet biopszia, vagy teljes tumoreltávolítás),
- szövettani vizsgálat,
- térképbiopszia (ha a tumor primer, szoliter, 3 cm-nél kisebb és a citológia negatív, akkor térképbiopszia nem szükséges. A pozitív citológia esetén viszont az urotheltumorok panurothelialis természete miatt a szemmel nem látható intraurothelialis neopláziák, in situ carcinomák felderítésére multiplex hidegbiopszia végzendő. A térképbiopsziát azért lehet elhagyni, mert a társuló in situ carcinoma valószínűsége nagyon kicsi, kiegészítő információt nem ad, ezért a terápiát nem befolyásolja. A

mucosa sérülése viszont elősegítheti a daganatsejt implantációt.).

### 3.3.1.7.2. Magas kockázatú felületes, illetve invazív hólyagtumorok esetén

mellkasröntgen vizsgálat,  
kismedencei CT-vizsgálat,  
máj-UH vizsgálat,  
csont-szintigráfia szükséges.

A hólyagtumor végleges diagnózisát csak szövettani vizsgálat alapján lehet kimondani, ezért törekedni kell már első lépésben a mintavételén túl a mélységi kiterjedés meghatározására.

A TUR során eltávolított anyagnak mindig kell izomszövetet tartalmaznia.

A helyesen végzett TUR-ral nemcsak a daganat kórszövettani típusát és malignitási fokát (G) tudja meghatározni a patológus, hanem reálisan következtethet a tumor lapszerinti, valamint mélybe terjedési (T) mértékére is.

### 3.3.1.8. Kezelés és ellenőrzés alacsony kockázatú felületes daganatok esetén

A patológiai stádiumon (TaG1) kívül feltétel, hogy az elváltozás szoliter és méretében kisebb legyen, mint 3 cm. Gyors recidíva - egy éven belül - szintén kizárja az alacsony kockázatú, ezért ezeket az eseteket a TaG1 stádium ellenére a közepes kockázatú kategóriába soroljuk.

A kuratív kezelésben a hólyagdaganat transzuretrális reszekciójának van elsőrendű szerepe. Kuratív kezelésről azonban csak akkor beszélhetünk, ha a TUR komplett volt és a hólyag egyéb területeinek urotheliuma normális. A maradéktalan tumoreltávolítást differenciált mintavétellel, az urothelium állapotát pedig multiplex nyálkahártya biopsziával, illetve citológiával lehet ellenőrizni.

A tumor maradéktalan eltávolításának ellenőrzése alapszabály, mely nélkül a felületes tumorok 9-40%-ában visszamaradnak részletek.

A TUR során a daganatot maradéktalanul el kell távolítani. A perforáció reális veszélye azonban korlátozza a reszekció mélységét. Ezért fontos a korábbi reszekció területén második ülésben újabb reszekciót végezni és az alpból, szélből szövettanra mintát venni. *Herr* szerint az ismételt reszekció az esetek harmadában reziduális daganatot igazolt. Ha izomrész nem található a szövetmintában, akkor a reszekció mélysége elégtelen volt és abból a további kezelést meghatározni nem lehet, a TUR-t meg kell ismételni. A hazai hibás kezelések legfőbb oka, hogy a tumor felszínéből kicsípnek egy mintát, ebben nincs izom, ezért felületesnek ítélik és kezdik az Intron instillációt.

Fontos kérdés még a véleményező patológus megbízhatósága. Minden hólyagdaganattal foglalkozó urológusnak ki kell alakítani személyes kapcsolatot, együttműködést a patológussal, és a szövettani véleményeket a klinikai képpel összevetni, annak tükrében ellenőrizni. *Ha ez nem lehetséges, akkor abban a kórházban nem szabad hólyagdaganatot kezelni.* Más szavakkal, ez is a beteg sorsáról döntő urológus feladata és felelőssége.

Alacsony kockázatú esetek maradéktalan reszekciója után 6 órán belül egyszeri kemoterápiás, leggyakrabban Mitomycin C instilláció javasolt, ennek csak a daganatsejt implantáció megakadályozásában van jelentősége. Ellenjavallat a perforáció és az utóvérzés. Primér TaG1 3 cm-nél kisebb daganat maradéktalan eltávolítása esetén további lokális kezelésre nincs szükség. BCG adása ilyen alacsony kockázatú betegben kontraindikált, mert a BCG mellékhatás veszélyei nagyobbak, mint a recidíva kockázata. Az interferon-kezelés is felesleges, mert bizonyítottan csökkenti a recidívát csökkentő hatása e stádiumban nincs és a kezelés drága.

Az *ellenőrzés* háromhavonta vizeletvizsgálatból, citológiából és ultrahangvizsgálatból áll, két évig. Endoszkópia fél évig, háromhavonta szükséges, de ha nincs recidíva, akkor ezután két évig félévente is elegendő. Váratlan néma hematuria bármikor a beteg élete során endoszkópiát is tartalmazó kivizsgálást indikál.

### 3.3.1.9. Kezelés és ellenőrzés közepes kockázatú felületes daganatok esetén

A TaG2-3, T1G1-2, stádiumú, valamint a TaG1 stádiumú, de 3 cm-nél nagyobb, vagy egy éven belül recidiváló daganatok tartoznak ebbe a kategóriába.

Az *első beavatkozás a TUR*, a daganatot maradéktalanul igyekszünk eltávolítani, ha ez nem lehetséges, akkor második ülésben is reszekálunk. Makroszkóposan teljes daganateltávolítás után is jogosult a második, biztonsági TUR elvégzése. A daganat intravezikális szóródását szintén kemoterápiás szer instillációjával igyekszünk megakadályozni a műtétet követő 6 órán belül.

A TUR után kiegészítő (lokális) adjuváns kezelésre van szükség, melynek célja a kiújulás, esetleg a - progresszió megelőzésével, vagy legalább késleltetésével - szoros ellenőrzés mellett a hólyag minél további megtartása.

A *lokális kezelés* szempontjából hazánkban három lehetőség között választhatunk. A recidivagátló hatás szempontjából a BCG a leghatékonyabb és egyedül ez a szer képes a progressziót megakadályozni, bár ez utóbbi hatás jelentős számú beteganyagban még nem bizonyított. A BCG hibája, hogy az esetek jelentős részében mellékhatással járhat, és ez az életminőséget rontja. Általában a TUR után két héttel adható az első BCG instilláció, ha a hólyagseb begyógyult, a fertőzés megszűnt, azaz a vizelet negatívvá vált.

A *kemoterápiás* szerek közül hazai tapasztalat adriamycinnel, epirubicinnel, és Mitomycin-C-vel van. Kémiai cystitis mindegyik szernél előfordulhat, ez súlyos esetben a kezelés felfüggesztéséhez, később zsugorhólyag kialakulásához vezethet. A helyes kezelési séma hat héttel hetente, majd fél évig havonta instilláció. További kezelésnek nincs értelme, mert nem befolyásolja a recidíva arányt. Kemoterápia hatékony lehet azon esetekben, ahol immunkezelés (BCG, interferon) mellett a folyamat recidivált, ezért a kezelést érdemes megváltoztatni. Az összefüggés fordítva is érvényes, a hatástalan lokális kemoterápiát felválthatjuk a siker reményében BCG instillációra.

Az *interferon* hólyagkezelésre az európai országok töredékében - köztük hazánkban - törzskönyvezett. Hatékonysága a kemoterápiás szerek hatékonyságának felel meg, viszont szinte nincs mellékhatása, így a betegek életvitelét nem befolyásolja. Közepes kockázatú felületes hólyagdaganatok kezelésében megfelelő szernek tartjuk, bár olyan széles körű

nemzetközi vizsgálatok, mint a BCG esetében, nincsenek.

Az *ellenőrzések* non-invazív eljárásait (citológia, vizeletvizsgálat, ultrahang vizsgálat) háromhavonta ismételjük, endoszkópiát azonban ilyen sűrűséggel csak egy évig végzünk. Recidíva esetén az ellenőrzések sűrűsége a magas kockázatú kategóriának felel meg, a topikus szert ki kell cserélni.

### 3.3.1.10. Kezelés, kiegészítő és ellenőrző vizsgálatok magas kockázatú felületes daganatok esetén

A Tis, T1G2 korai recidíva, T1G3, valamint a T1G3 in situ carcinomával szövődött esetei tartoznak ebbe a kategóriába. A tisztán Tis esetek száma a hazai gyakorlatban elenyésző, ennek bizonyítéka, hogy a vizelet citológia nem terjedt el. Gyakoribb az olyan T1G3 esetek előfordulása, ahol a Tis-val kombinálódást a térképsiopszia deríti ki.

Maradékaltalan, kétüléses TUR után korai kemoterápiás instilláció e stádiumban is mindig szükséges. A topikus kezelés szuverén szere azonban itt a teljes dózisú (120 mg) BCG. Ha nincs recidíva és a citológia is negatív, akkor a kezelést hat hónapon túl is folytatjuk negyedévente egy emlékeztető BCG befecskendezéssel.

Az *ellenőrzések* szigorúan háromhavonta ismétlődnek és endoskópiát is tartalmaznak az első 18 hónapban. Ezután három évig félévente, majd öt évig évente végzendők.

Az *első recidíva után mérlegelendő a cystectomya*. A döntés a beteg további sorsát jelentősen befolyásolja, ezért minden tényezőt figyelembe kell venni. Cystectomya mellett szól:

- a beteg fiatal kora,
- a daganat szolid, lapos jellege,
- mérete, ha nagyobb, mint 3 cm,
- multiplicitása,
- gyors, azaz fél éven belüli recidíva,
- a társuló in situ carcinoma, vagy diszplázia.

A magas kockázatú T1G3 daganat recidívája után, ha cystectomya indikált lenne, de az nem kivitelezhető, a beteg általános állapota, vagy beleegyezésének hiánya miatt, akkor a 120 mg-os BCG kúra megismétlése szükséges a szigorú ellenőrzések mellett.

*Regionálisan*, az artéria hypogastricába juttatott kemoterápiás szerek kombinációjával (cisplatin, mitomycin, 5 Fluorouracil) kiterjesztett TUR után T2-T3 kategóriájú urothel tumoroknál biztató eredményekről számolnak be.

A kezelést követő ellenőrző vizsgálatok szempontjait is össze kell még állítani, javasoljuk vizsgálni:

- a tünetmentesség időtartamát,
- a recidíva-megjelenés gyakoriságát,
- új tumor előfordulását,
- az áttétek kialakulását.
- *Klinikai értékelés alatt álló eljárások:*
- lézer-fulguráció TUR-t követően,
- fotodinámiai terápia i.v. hematoporfirin derivátumok adása után (csak Tis és Ta-nál, eddig kevés esetszám és rövid követési idő),
- intravezikális Interferon alfa 2, Interleukin 2, Ta papillaris tumor és in situ carcinoma esetén, más intravezikálisan alkalmazott adjuvans kezelés eredménytelenségénél.

### 3.3.1.11. Az invazív hólyagrák kezelése

Bár a felületes és invazív tumorok között bizonyos kapcsolatra utal a tumoros progresszió jelensége, az újabb vizsgálatok arra utalnak, hogy az invazív tumorok nagy többsége nem a felületes tumorok progressziójából származik. A felületes tumorok 80-90%-a nem válik invazívvá, s az invazív tumorok 80%-ának nincs felületes tumoranamnézise. Eszerint az invazív tumorok többségének a kialakulása a felületes tumoroktól függetlenül, önállóan megy végbe, s a felületes tumor követő invazív recidíva veszélyét is sokkal inkább a környező, épnek látszó urothelium valós állapota határozza meg, mint a primer tumor tulajdonságai.

#### 3.3.1.11.1. A radikális cystectomya

Az izom invazív daganatok kuratív kezelésének standard módszere a radikális cystectomya. Az indikáció kuratív céllal a felületes daganatok közül a BCG rezisztens Tis és T1G3 esetek, az izom invazív daganatok közül pedig a T2N0-1M0 és a T3aN1M0. Ide tartozik még a T4aN0-1M0 daganatok közül az a ritka eset, amikor a prosztata érintett, de stromális infiltráció nincs. A műtétet ne előzze meg preoperatív radio- vagy kemoterápia.

#### 3.3.1.11.2. A vizelet-elterelés szerepe a hólyagrák kezelésében

A vizelet-elterelés kérdése elválaszthatatlan a radikális cystectomya kérdésétől és az indikáció eltolódása a korábbi stádiumok felé csak azért lehetséges, mert detubularizált bélből készült műhólyag csaknem természetes vizelést tesz lehetővé. A probléma megközelítése tehát megváltozott, ma minden radikális cystectomyát ortotopikus hólyagpótlás követ, kivétel csak ellenjavallatok esetén van.

#### 3.3.1.11.3. Palliatív cystectomya

Előrehaladott tumoroknál esetenként palliatív céllal is végeznek helyenként cystectomyát a tumor okozta fájdalmak, vérzés, szomszédos szervek tumoros infiltrációjának megelőzésére mobilis hólyag esetén, ha a várható élettartam legalább egy évre becsülhető. Deviació ekkor: Mainz pouch, Ileum conduit ureterosigmoideostomia, ureterocutaneostomia.

#### 3.3.1.11.4. Hólyagfal reszekció

Igen ritkán a cystectomya alternatívájaként szerepelhet, de indikációs területe meglehetősen szűk. Szoliter primer tumornál jön



szóba, ha a hólyagban egyéb helyen nincs diszplázia, vagy in situ carcinoma, a tumor távolsága a belső húgycsőnyílástól legalább 3 cm, nőknél a hólyagnyak, férfiaknál a prosztatikus húgycső intakt, a tumor reszekciója 2 cm-re az éppen történhet és kellő kapacitású hólyag marad vissza. Fontos továbbá, hogy ne legyen extravezikális tumorterjedés, vagy előzetes irradiáció.

Hólyagfal reszekció elsősorban a hólyag mobilis részein alkalmazható. Ureterszájadék körüli tumoroknál szükségessé válhat az ureter neoinplantációja, az ilyen eseteket azonban többen nem tartják alkalmasnak ilyen típusú műtetre.

A radikális cystectomiát igen válogatott esetekben kupolában lévő daganatnál a hólyagfal reszekció is kiválthatja. Feltétele, hogy a daganat legalább 2 cm-es ép gallérral eltávolítható legyen és megfelelő kapacitás maradjon vissza. Csak akkor történhet hólyagfal reszekció, ha a térképsiopszia és vizelet citológia negatív volt és daganatos nyirokcsomó nincs.

#### 3.3.1.11.5. Prófusz, diffúz tumoros hólyagvérzés kezelése

Amennyiben a vérzés TUR-ral nem uralható, egy vagy kétoldali iliaca interna lekötés, vagy embolizáció jön szóba. Az eljárás nekrozis veszélyével járhat. A 10%-os formaldehid kezelést néhány esetben előfordult halálos következmény miatt nem javasolják.

#### 3.3.1.11.6. Izom invazív hólyagrák kezelése TUR-ral és kiegészítő radioterápiával

Cystectomiára alkalmatlan betegnél TUR és kiegészítő kezelés lehetséges, mely nem éri el a radikális műtét eredményeit, de jóval kisebb megterhelést ró a betegre. A radikális és maradéktalan TUR-t ezen esetekben térképsiopsziával kell igazolni. Kedvezőbb eredmények akkor érhetők el, ha a daganat alacsonyabb T kategóriába tartozik, 5 cm-nél kisebb, soliter, és nincs társuló in situ carcinoma vagy diszplázia. A besugárzás a kiújulás valószínűségét csökkenti, így is 5 éven belül az esetek fele recidivál. Az így kezelt betegeket életük végéig ellenőrizni kell. A besugárzás szövödményei - cystitis, proctitis - a modern készülékek mellett ritkábban jelentkeznek. A radikális cystectomia és a radikális TUR plusz besugárzás két különálló kezelési forma, ezek összehasonlítása nagy beteganyagon, randomizálva még nem történt meg.

#### 3.3.1.11.7. Szisztémás kemoterápia szerepe az izom invazív előrehaladott és áttétes hólyagrák kezelésében

A kezelés világszerte az MVAC séma alapján történik, hazai tapasztalatok is ezzel a kombinációval vannak. A kezelésre reagáló esetek aránya a 60-70%-ot is eléri, teljes daganat eltűnés 30% körül fordul elő, így inoperábilis esetek operábilissá válhatnak. Az EORTC randomizált, csaknem 1000 esetet feldolgozó vizsgálata azonban bebizonyította, hogy a túlélést a neo-adjuváns kezelés szignifikánsan nem befolyásolja. Ha izom invazív betegnél radikális cystectomia nem végezhető, akkor szisztémás kemoterápia és maradéktalan TUR egy elfogadott kezelési séma.

Adjuváns kemoterápia nem szükséges, ha ablasztikus cystectomia történt, viszont margin pozitív preparátum esetén a túlélést javítja, különösen negatív nyirokcsomók mellett.

Az áttétes hólyagrák kezelésére széles körben használják a MVAC sémát, miközben ismertek a ciszplatin toxikus mellékhatásai. Tisztán kell látni, hogy sikeres kezelés is esetleg csak hónapokkal hosszabbítja meg a beteg életét.

### 3.3.2. Laphámkarzinóma

A hólyagban meglehetősen gyakran észleljük az urothel laphám metaplasziáját, de ebből rák csak nagyon ritkán alakul ki. Keletkezésében a krónikus húgyúti fertőzések, hólyagkő szerepe gyanított. Endémiás régiókban a hólyagtumorkok 60%-a bilharziázis talaján fejlődik, s ezek túlnyomó része laphámrák.

A laphámkarzinómák az összes hólyagrák 5-7, mások szerint 3-5%-át teszik ki.

Nagyon rosszindulatúak, felfedezésük már csaknem mindig invazívak. A betegek 60-70%-a egy éven belül meghal. Az uroteliális carcinomákkal szemben itt a férfi-nő arány 1:1. Szemben az uroteliális rákokkal, a gradingnek alig van jelentősége a prognózis szempontjából.

Nem panurotheliális természetű. Az esetek 2/3-ában húgycső-, vagy hólyagnyak-szűkületet, gyulladást, pangásos uretert, néma vesét találnak. Fő tünete a hematuria. A TUR nem alkalmas a kezelésre, s csupán a diagnózis felállítására szempontjából bír jelentőséggel.

A gyógyításban a hólyagfalreszekció, vagy a cystectomia az, amitől eredményt várhatunk. Nem panurotheliális természetű, sugárrezisztens. Lényeges a korai felfedezés és a radikális műtét. Újabban a kemoterápiás kezeléstől némi eredményt remélnek, ciszplatin, 5 FU megkísérélhető.

### 3.3.3. Adenocarcinoma

Mirigyes szerkezetű, többnyire nyáktermelő tumor. 1-2%-ban fordul elő, s a laphámrákhoz hasonlóan igen rosszindulatú és prognózisú.

A *vezikális* formát leginkább a hólyagalapon, a trigonumon találjuk s elég gyakran van mellette, vagy előtte cystitis cystica, cystitis glandularis, Brunn fészkek, melyeket nem tekintenek prekancerosus állapotnak.

*Urachus eredetű* az esetek több mint 50%-a. Eredetének megfelelően főleg a hólyagkupolában és a mellső falon fordul elő, ezért már első észlelésnél adenocarcinomára gyanús az ilyen lokalizációjú primer tumor. Intramuralisan terjed, környezetében, sőt néha felette is normálisnak tűnik a nyálkahártya. Exact diagnózisához hozzátartozik más szervben (bél) lévő primer adenocarcinoma kizárása. Jobb prognózisú, mint a vezikális forma. Kifejezetten infiltráló tumor. A prognózis és a gyógyíthatóság szempontjából azt találták, hogy ezek korrelálnak a tumor nagyságával, 2 cm-nél kisebb, 2-5 cm közötti és 5 cm-nél nagyobb csoportban az 5 éves túlélés 35% körüli, az utolsóban 6%. Az extrophiás hólyagban előforduló adenocarcinómák kb. 10%-ot tesznek ki.

Adenocarcinománál a TUR csak diagnosztikus jelentőségű, kezelésre nem alkalmas. A sugárkezelés hatástalan, gyógyítása hólyagfalreszekcióval, vagy cystectomiával remélhető. Bár hatékonysága minimális, a ciszplatin, 5 FU adást egyesek megkísérik.

**Irodalom****Hazai irodalmi adatok:**

- Kolozsy, Z.: Histopathological "Self Control" in transurethral resection of bladder tumours. Br. J. Urol. 1991; 67: 162.
- Kolozsy, Z.: Az endoszkóposan épek látszó urothelium valós állapotának tisztázása multiplex térképbiopsziákkal. In: Romics, I., Goepel, M.: A hólyagdaganatok diagnosztikája és terápiája. Akadémiai Könyvkiadó, Budapest 1993: 55-65.
- Mohácsi, L., Pintér, J.: Húgyhólyagrak. Magy. Urol. 1, 23, 1994. (Módszertani ajánlás)
- Otto, T., Kreges, S.: A felületes hólyagcarcinoma terápiája. Magy. Urol. 1993; 2: 121.
- Pajor, L.: A hólyagrak kezelése a XXI. században Magy. Urol., 2000.12:322.
- Romics, I., Goepel, M.: A hólyagdaganatok diagnosztikája és terápiája. Akadémiai Könyvkiadó, Budapest 1993

**Nemzetközi irányelvek:**

- Guidelines on bladder cancer. European Association of Urology. 2000.
- Bladder cancer (208/01206) National Cancer Institute 1997. 01.23.

**Nemzetközi irodalmi adatok:**

- Cookson, M. S. et al.: The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J. Urol. 1997; 158: 62-67.
- Esrig, D. et al.: Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stomal invasion. J. Urol. 1996; 156: 1071-76.
- Herr, H. W.: The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. J. Urol. 1999; 162: 74-76.
- Herr, H.W. et al.: Can p53 help select patients with invasive bladder cancer for bladder preservation? J. Urol. 1999; 161: 20-23.
- Miller, K., Weissbach, L.: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms Urologe (A) 1998. 37:440 Springer-Verlag 1998.
- Vieweg, J. et al.: The impact of primary stage on survival in patients with lymph node positive bladder cancer. J. Urol. 1999; 161: 72-76.
- Osterlinck, W.: The management of superficial bladder cancer BJU International 2001; 87: 135-140.
- The Cochrane Database of Systematic Reviews, (2001 Issue 2 July) (1 hit, 1947 total) **Neoadjuvant cisplatin for advanced bladder cancer**, Advanced Bladder Cancer Overview Collaborati Osterlinck, W.: **The management of superficial bladder cancer** BJU International 2001; 87: 135-140.