

Nem izominvazív hólyagdaganatok fizikai tulajdonságainak és a WHO 1973 és 2004/2016 grading rendszereinek szerepe a daganatok kiújulásának előrejelzésében

Erdélyi Balázs dr.¹, Mansour Bassel dr.¹, Kovács István dr.¹, Kovács Péter dr.¹, Monyók Ádám dr.¹, Vadnay István dr.², Lovasné Avató Judit dr.³, Tóth Erika dr.⁴

¹Markhot Ferenc Kórház, Urológiai Osztály, Eger (osztályvezető: Mansour Bassel dr.)

²Markhot Ferenc Kórház, Pathológiai Osztály, Eger (osztályvezető: Fullajtár Borbála dr.)

³Budapesti Gazdasági Egyetem, Üzleti Elemzés Módszertan Tanszék, Budapest (intézményvezető: Heidrich Balázs dr.)

⁴Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Tóth Erika dr.)

Levelezési cím: Erdélyi Balázs dr.
Markhot Ferenc Oktatókórház
és Rendelőintézet
3300 Eger,
Knézich Károly utca 1.
E-mail: tinker1515@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: Az urothelialis karcinóma az egyik leggyakrabban előforduló urológiai daganat világszerte. Tanulmányunk célkitűzése volt megvizsgálni, hogy a tumorok fizikai tulajdonságai, illetve a WHO grading rendszerek mennyire megbízhatóan jelzik előre a daganatok kiújulását.

Betegek és módszerek: Vizsgálatunkban, Heves megyében a Markhot Ferenc Oktatókórház ellátási területén (jelenleg kb. 261 000 fő) 2009 és 2013 közötti időszakban kivizsgált és operált 305 hólyagtumoros esetet elemeztünk. Az elsődleges szövettani eredményeket a WHO 1973-as besorolás szerint dolgoztuk föl, ezt követően a szövettani blokkokat az Országos Onkológiai Intézet Patológiai Osztályán vizsgálták újra a WHO 2004/2016 besorolása szerint.

Eredmények: A vizsgált 305 betegből az elsődleges feldolgozás szerint az igazolt malignus esetek száma 281 (92,13%), ezen belül 61,92% volt nem izominvazív hólyagtumor. A WHO 1973-as klasszifikáció alapján a nem izominvazív tumorok közül a betegek 63,8%-a volt T1G1, 24,72%-uk T1G2. Az újra feldolgozott, WHO 2004/2016 klasszifikáció alapján az értékelhető 277 minta 98,55%-a (273 minta) volt urothelialis karcinóma, ezek 74,36%-a (203 minta) volt nem izominvazív, 25,64% (70 minta) pedig izominvazív. Az újrafeldolgozott esetek 84%-ában megegyezett a szövettani stádium, 13%-ában alacsonyabb stádium, 3%-ában pedig magasabb stádium került megállapításra. Azokat az eseteket vizsgálva, amelyek mindkét klasszifikáció szerint nem izominvazív tumort vélelményeztek, összehasonlításuk során a következő eredmények születtek: a T1G1-minta közül 63,64%-a TaLG (Ta low grade), 17,18%-uk TaHG (Ta high grade), 19,2%-uk pedig T1HG. A T1G2-minták közül 15,79%-a TaLG, 18,43%-a TaHG, 65,79%-uk T1HG.

Comparison of physical parameters and classification systems WHO 1973 and 2004/2016 in predicting the recurrence of NMIBC

SUMMARY

Introduction: Urothelial carcinoma is one of the most frequent urological neoplasms worldwide. Our objective was to analyse which physical tumour parameters and WHO grading systems are more reliable in predicting the recurrence of NMIBC.

Patients and methods: Our analysis took place in Markhot Ferenc Hospital, Eger, Heves County between 2009 and 2013 with 305 urothelial carcinoma diagnosed patients. The first histological results came from the local Department of Pathology with the grading system of WHO 1973. After that, the specimens were delivered to the National Institute of Oncology, Budapest, where they were re-processed by the WHO 2004/2016 classification system.

Results: From the first pathological examination of all the 305 cases, 281 (92.13%) were proved to be malignant and 61.92% was NMIBC. 63.8% of the NMIBC's were T1G1 and 24.72% were T1G2. In the re-processing in Budapest, 98.55% (273) of the appreciable (277) specimen proved to be urothelial carcinoma and 74.36% of these specimens were NMIBC. 84% of the specimens were the same stage in the re-processing, 13% proved to be lower, while 3% proved to be higher stage than the previous procession is Eger.

Compared those cases, when both procession proves to be NMIBC, our results were the following; from the T1G1 cases 63.64% was TaLG, 17.18% was TaHG, 19.2% was T1HG. From

A TaG1 közül 16,67%-a PUNLMP (Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential), 50%-a TaLG, 33,34%-a pedig TaHG. A TaG2-minták 50-50%-ban oszlanak meg a TaLG és TaHG között. A nem izominvazív tumorok közül a WHO 1973-as felosztás szerint a 180 vizsgált beteg 20%-ánál volt recidíva. Ezek megoszlása 58,33%-a T1G1, 30,55%-a T1G2, 8,33% TaG1, 2,79%-a pedig TaG2. Eredményeink újraértékelését követően a WHO 2004/2016 besorolás szerint a következő eredmény született: az eredeti 142 T1-minta (WHO 1973) az újraértékelésnél 97 eset (66,43%) Ta, 48 eset (32,87%) maradt T1, míg 1 eset (0,7%) T2 értékelést kapott.

A WHO 2004/2016 felosztás szerint a 203 vizsgált beteg 7,88%-ánál volt recidíva, megoszlásuk 50%-a HG, 37,5% pedig TaHG, a maradék 12,5% TaLG.

Szignifikáns kapcsolat mutatkozott a gócok száma és a recidíva kialakulása között ($p=0,0064$) a multiplicitás javára, a tumor helye tekintetében a kupolánál ($p=0,0032$) és a jobb falon ($p=0,0517$) felfedezett tumor és a recidíva kialakulása között. Erős összefüggés mutatható ki a tumor mérete és a recidívák száma között ($p=0,0644$).

Betegeink 78,3%-a recidívamentes, követési időnk 7,66 év.

Következtetés: A húgyhólyagdaganatok fizikai tulajdonságai és a recidíva közti összefüggés tekintetében eredményeink korrelálnak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal. Betegpopulációnkban a WHO 2004/2016 grading rendszer megbízhatóbban jelezte a recidíva valószínűségét. A kapott számok ellenére leszögezzük, hogy magas szintű evidenciákat alapul véve a két rendszer egyformán megbízható és alkalmazható, együttes alkalmazásuk előnyökkel járhat, a patológus adott rendszerben történő jártassága pedig a legmeghatározóbb tényező az adott grading rendszer megbízhatóságának tekintetében.

KULCSSZAVAK

UROTHELIALIS KARCINÓMA, WHO 1973 GRADING, WHO 2004/2016 GRADING, RECIDÍVAARÁNY

the T1G2 specimens 15.79 was TaLG, 18.43% was TaHG and 65.79% was T1HG. In the WHO 1973 grading system, 75% of the Ta specimens was G1, 25% was G2. From the TaG1 specimens 16.67% was PUNLMP, 50% was TaLG and 33.34% was TaHG. 50-50% of the TaG2 blocks were TaLG and TaHG. In the re-evaluation, 66.43% of the original WHO 1973 T1 blocks ($n=142$) evaluated Ta, 32.87% remained T1, and 0.7% evaluated T2.

According to the WHO 1973 grading system all the NMIBC specimens ($n=180$), the recurrence rate was 20%. From these cases, 58.33% was T1G1, 30.55% was T1G2, 8.33% was TaG1 and 2.79% was TaG2. According to the WHO 2004/2016 system, the recurrence rate was 7.88% from the 204 NMIBC cases. 50% of the specimens are HG, 37.5% was TaHG and 2.5% was TaLG.

There was a significant correlation between the number of tumours ($p=0.0064$) tumour location (apex and right side $p=0.0032$) size ($p=0.0517$) and recurrence.

Our follow-up time of 7.66 years 78.3% of our patients were recurrence free.

Conclusion: In our analysis, the correlation between the physical parameters (numbers, size, localization) and recurrence rate of the tumour equals with high evidence studies. In terms of treatment and follow up of urothelial carcinoma, both of the grading systems are equally accepted. According to our analysis, the WHO 2004/2016 system predicts the recurrence rate more reliably. Despite our results, high quality evidence is available that applying of the two systems together has a benefit, and the experience of the pathologist in each grading system is the most important factor of reliability.

KEYWORDS

UROTHELIAL CARCINOMA, WHO 1973 GRADING, WHO 2004/2016 GRADING, RECURRENCE RATE

Bevezetés

Az urothelialis karcinóma az egyik leggyakrabban előforduló urológiai daganat világszerte. Az újonnan felfedezett tumorok 70-85%-a nem izominvazív húgyhólyagtumor (NMIBC), a fennmaradó 15-30% pedig izominvazív (MIBC) daganat (1, 4, 15). A nem izominvazív tumorokra jellemző, hogy az egy éven beüli kiújulás valószínűsége 15-70%, míg öt éves intervallumban 7-40% (15, 16, 17).

Ez a daganattípus a hetedik leggyakoribb ráktípus a férfiaknál, míg nőknél ez a tizenhetedik leggyakoribb rosszindulatú daganat (4). Magyarországon a húgyhólyagrák a férfiak esetébe a KSH szerinti hatodik leggyakoribb ráktípus, míg nőknél a tizenötödik helyen szerepel. A halálózást tekintve férfiak esetében a nyolcadik, míg nőknél a tizenötödik leggyakoribb daganattípus (13). Az EU-ban a férfiakat tekintve 27:100 000, nőknél pedig 6:100 000 ez az arány (5). Az utóbbi évtizedekben jelentős, pozitív változás állt be Európában a húgyhólyagrák miatti elhalálozások tekintetében, ellentétben Magyarországgal, ahol emelkedés tapasztalható (2).

Betegek és módszerek

A vizsgált betegpopuláció Heves megyében, a Markhot Ferenc Oktatókórház ellátási területén (a betegszám kerekítve megközelítőleg 261 000 fő) 2009 és 2013 közötti időszakban kivizsgált és operált 305 hólyagtumoros beteg volt. Ebből 281 (92,13%) betegnél igazolódott urothelialis karcinóma, 6 betegnél (1,97%) papilloma, 18 (5,9%) esetben pedig egyéb típusú tumor. A daganatok fizikai tulajdonságainál a tumor méretét, elhelyezkedését, multiplicitását retrospektíve vizsgáltuk. A TURB után kórházunkban az elsődleges szövettani leletezésnél a WHO 1973-as beosztás szerinti rendszert vettük alapul, majd a szövettani blokkokat megküldtük az OOI Molekuláris Patológiai Osztályának, ahol elvégezték a minták újrafeldolgozását a WHO 2004/2016 beosztás szerint is.

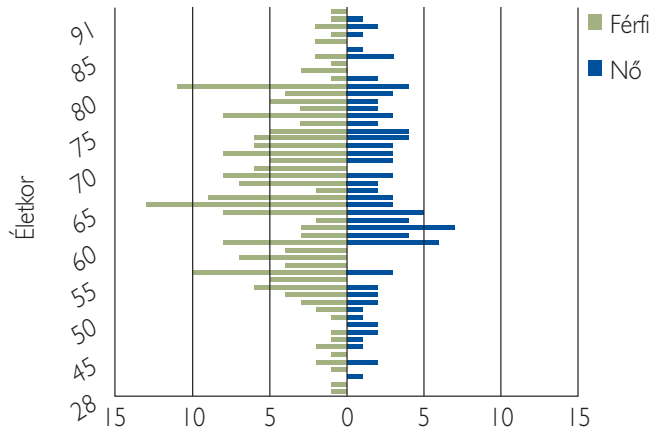
Jelen tanulmányban az *Amin és munkatársai* cikkében (27) megfogalmazottakkal összhangban a T1-betegek mindegyike az OOI által (WHO 2004/2016) high grade-nek lett besorolva. A betegkövetés az érvényben lévő EAU-ajánlásoknak megfelelően történt. A Re-TUR-műtétet minden Tx- és minden olyan T1-esetben elvégeztük, amikor a beteg a beavatkozást vállalta. A Re-TUR eredményét, illetve a három hónapon belüli szövettanilag igazolt tumort reziduális tumornak tekintettük. Vizsgálatunk célkitűzése volt annak meghatározása, hogy a vizsgálat a daganatok fizikai paraméterei és a recidíva között találunk-e összefüggést, illetve a WHO 1973 és a WHO2004/2016 grading rendszerek közül melyik jelezheti megbízhatóbban a recidíva kialakulását.

Eredmények

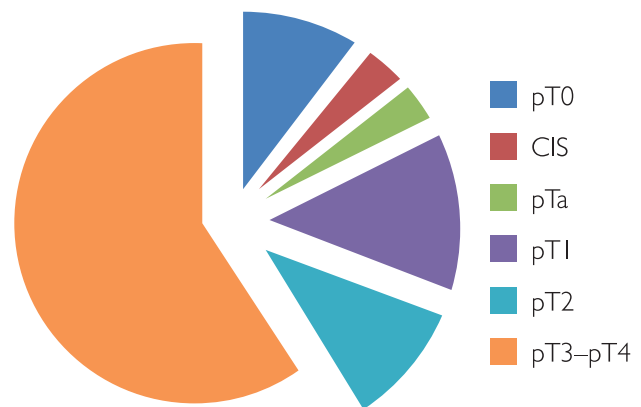
Vizsgált betegeink átlagéletkora 66,9 év, férfiak életkora átlagosan 66,8 év, a nőké 67,1 év volt. A legfiatalabb beteg 28 éves, a legidősebb beteg 93 éves volt. Betegeink életkor szerinti megoszlását a 1. ábra szemlélteti.

Szövettani eredmények

Az összes eset elsődleges szövettani leletezés alapján történő eloszlását az 1. táblázat mutatja be. A 305 betegből az urothelialis karcinóma száma 281 fő volt (92,13%). Ezen belül a 174 (61,92%) nem izominvazív beteg 62,07%-a férfi, 37,93%-a nő. Az izominvazív tumorok 75,64%-a férfiaknál, míg 24,36% nőknél fordult elő. A Tx-betegeknél tizenhét esetben kismedencei MRI-vel egyértelműen kimutatható volt a húgyhólyagon túlterjedő tumor (T3-T4). Minden esetben történt re-TUR-műtét, a fenti esete-



1. ÁBRA: A BETEGEK ÉLETKOR SZERINTI MEGOSZLÁSA



2. ÁBRA: A MÁSODIK TURB EREDMÉNYEI A TX-ESETEK VONATKOZÁSÁBAN

ken kívül három esetben reziduális tumor nem volt kimutatható, egy-egy esetben Ta, illetve CIS, négy esetben T1, míg három esetben T2 volt a szövettani vizsgálat eredménye. A második TURB eredményeit a Tx-esetek vonatkozásában az 2. ábra szemlélteti.

A fenti eredményeket összegezve tehát a 281-ből 180 betegnél (64,05%) nem izominvazív, míg 101 betegnél (35,95%) izominvazív hólyagtumor igazolódott.

A nem izominvazívként igazolt tumoros betegek cisztoszkópos fizikai paramétereit és jellemzőit a 2. táblázat szemlélteti. A tumorok 1/3-a multiplex, 2/3-a 1 cm-nél nagyobb volt.

Ezt követően megvizsgáltuk a 180 nem izominvazív tumoros beteg eredményeinek eloszlását a WHO 1973 grading rendszer tekintetében. Az eredményeket a 3. táblázat szemlélteti.

1. TÁBLÁZAT: A TURB SZÖVETTANI EREDMÉNYEI

	Papilloma	NMIBC	MIBC	TX	Egyéb
Férfi	4 (1,32%)	108 (35,41%)	59 (19,35%)	22 (7,22%)	10 (3,28%)
Nő	2 (0,66%)	66 (21,64%)	19 (6,23%)	7 (2,3%)	8 (2,63%)
Összesen	6 (1,97%)	174 (57,05%)	78 (25,58%)	29 (9,51%)	18 (5,91%)

2. TÁBLÁZAT: A NEM IZOMINVAZÍV TUMOROK PARAMÉTEREI

	Férfi	Nő	Összesen	
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%)

A táblázatból kiemelendő, hogy a betegek 63,8%-a volt T1G1, míg 24,72%-uk T1G2. A többi eredmény a maradék 11,48%-ban oszlik meg.

A szövettani blokkok újrafeldolgozása (WHO 2004/2016) alapján 28 esetben nem volt értékelhető szövettani anyag. Az értékelhető 277 eset 98,55%-a (273 eset) volt urothelialis karcinóma, ezek 74,36%-a (203 eset) volt nem izominvazív, 25,64% (70 eset) pedig izominvazív. Az OOI által újra feldolgozott szövettani blokkok (WHO 2004/2016) eredményeit a 4. táblázat mutatja be.

Az 5. táblázat szemlélteti a nem izominvazív leletek WHO 2004/16 besorolás szerinti patológiai eredményeket, zárójelben az összes beteghez (n=203) képesti százalékok láthatók. Kiemelhető, hogy az esetek 44,34%-a Ta low grade (TaLG), 36,46%-uk pedig T1 high grade (T1HG).

A T-értékek (mindkét rendszerben nem izominvazívnak minősített, egymást fedő halmaz) összehasonlítása található a 6. táblázatban. A fenti adatokból látható, hogy a $\geq T2$ -értékeknél nagyfokú átfedés mutatható ki a két rendszerben. Ezzel szemben a WHO 1973 szerinti besorolási eredmények nagymértékben eltérnek a WHO 2004/16 szerinti értékektől a T1 szövettani értékeknél.

A 7. táblázatban összehasonlítjuk a WHO 1973 és 2004/16 besorolásokat grade szerint a nem izominvazív eredmények esetében, ahol az adatok mindkét rendszer szerint értékelhetők és szintén mindkét rendszer szerint nem izominvazív eredményt mutatnak.

A 16 WHO 1973 szerinti Ta 75%-a volt G1, 25%-a pedig G2, a 12 TaG1 16,67% a PUNLMP (Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential), 50%-a TaLG, 33,34%-a pedig TaHG a WHO 2004/16 besorolás szerint. A WHO 1973 szerinti TaG2 50-50%-ban oszlik meg a WHO 2004/16 szerinti TaLG és TaHG között.

A WHO 1973 szerinti T1 69,72%-a G1, 26,77%-a G2, 3,53%-a pedig G3. Ezek a következő módon jelentek meg a WHO 2004/16 besorolásban: a 99 T1G1-beteg 63,64%-a TaLG, 17,18%-uk TaHG, 19,2%-uk pedig T1HG. A T1G2 15,79%-a TaLG, 18,43%-a TaHG, 65,79%-uk T1HG. A T1G2 esetében minimális különbség van csak az LG és a HG között. Az 5 T1G3-eset 40%-a TaHG, 60%-a pedig T1HG a WHO 2004/16 besorolás szerint.

3. TÁBLÁZAT: 180 NEM IZOMINVAZÍV TUMOROS BETEG SZÖVETTANI EREDMÉNYEI WHO 1973 GRADING SZERINT

	Férfi	Nő	Összesen	
G1	Ta	7 (6,43%)	5 (7,7%)	12 (6,9%)
	CIS+T1	1 (0,92%)	0 (0%)	1 (0,58%)
	T1	66 (60,56%)	45 (69,24%)	111 (63,8%)
G2	Ta	3 (2,76%)	2 (3,08%)	5 (2,88%)
	CIS+T1	1 (0,92%)	1 (1,54%)	2 (1,15%)
	T1	30 (27,53%)	13 (20%)	43 (24,72%)
G3	CIS+T1	1 (0,92%)	0 (0%)	1 (0,58%)
	T1	4 (3,67%)	1 (1,54%)	5 (2,88%)

4. TÁBLÁZAT: A WHO 2004/2016 SZERINT ÚJRA FELDOLGOZOTT SZÖVETTANI BLOKKOK EREDMÉNYEI

	Esetek száma
Nem értékelhető	28 (9,18%)
Más tumor	3 (0,98%)
Papilloma	1 (0,32%)
Nem izominvazív	203 (66,55%)
Izominvazív	70 (22,97%)

5. TÁBLÁZAT: A NEM IZOMINVAZÍV ESETEK WHO 2004/16 BESOROLÁS SZERINTI PATOLÓGIAI EREDMÉNYEI

	Férfi	Nő	Összesen	
Ta	PUNLMP	1 (0,5%)	1 (0,5%)	2 (0,99%)
	LG	59 (29,07%)	31 (15,28%)	90 (44,34%)
	HG	25 (12,32%)	12 (5,92%)	37 (18,23%)
T1	HG	47 (23,16%)	27 (13,31%)	74 (36,46%)

PUNLMP=papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; LG=low grade; HG=high grade

Összefüggés volt kimutatható a WHO 1973 szerinti TaG1 és a WHO 2004/16 LGHG-értékek között ($p=0,005$). Mi 6 esetben diagnosztizáltunk papillómát, az OOI vizsgálatai szerint ebből 1 esetben papilloma, egy esetben nem értékelhető, négy esetben pedig LG volt.

Re-TUR

A Re-TUR-ozott betegeink 56,14%-a negatív, 43,86%-uk reziduális tumorral bírt. A reziduális tumorokon belül 58%-uknál az eredmény megegyezik a primer TUR eredményével, 24%-uknál az első TUR-nál magasabb volt. Nem találtunk összefüggést a reziduális tumor és a recidíva kialakulása között.

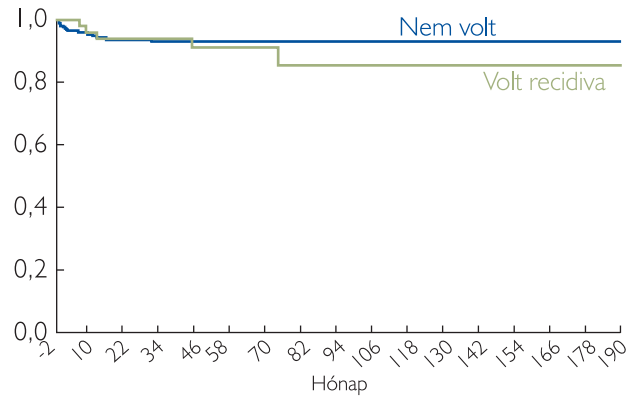
Recidíva

A vizsgált 305 betegből 180 volt nem izominvazív a WHO 1973-as felosztás szerint (Ta T1, G1 G3), ezek 20%-ánál volt recidíva. A WHO 2004/16 szerinti felosztás (Ta PUNLMP LG HG, T1HG) betegek száma 203, ezek 7,88%-ánál volt recidíva. A 12 TaG1-esetből 3-nál fordult elő recidíva. Az 5 TaG2-esetből 1-nél volt recidíva. A 111 T1G1-esetből 21-nél fordult elő recidíva. A 45 T1G2-esetből 11-nél volt recidíva. A T1G3-esetknél (6 beteg) nem volt recidíva. A WHO 2004/16 adatokat tekintve a Ta PUNLMP-esetknél nem volt recidíva, míg a 90 TaLG-ből 2-nél volt mindössze. A 37 TaHG-esetből 6-nál volt recidíva. A 74 T1HG-ből 8-nál fordult elő recidíva. Az összes recidíva 58,33%-a T1G1, 30,55%-a T1G2, 8,33% TaG1, 2,79%-a pedig TaG2 a WHO 1973-as besorolás szerinti, illetve a WHO 2004/16 szerinti besorolásban 50%-a HG, 37,5% pedig TaHG, a maradék 12,5% TaLG.

Az eredményeket a 8. táblázat szemlélteti, zárójelben az kategóriánkénti összes beteghez képesti százalékok.

A fenti adatok alapján a WHO 2004/2016 szerinti besorolás a grade növekedésével arányos esetszám-növekedés miatt alkalmasabbnak tűnik a recidíva előrejelzésére.

Szignifikáns kapcsolat mutatkozott a góccok száma és a recidíva kialakulása között ($p=0,0064$) a multiplex javára, a tumor helye



3. ÁBRA: KAPLAN–MAYER TÚLÉLÉSI GRAFIKON A RECIDÍVA FÜGGVÉNYÉBEN

6. TÁBLÁZAT: A MINDKÉT RENDSZERBEN NEM IZOMINVAZÍVNAK MINŐSÍTETT T-ÉRTÉKEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

WHA 1973	WHO 2004/2016			
	CIS	Ta	T1	≥T2
CIS	1	1	0	
Ta	13	1	0	
T1	97	48	1	
≥T2	14	24	65	

tekintetében a kupolánál ($p=0,0032$) és a jobb falon ($p=0,0517$) felfedezett tumor és a recidíva kialakulása között.

Erős összefüggés mutatható ki a tumor mérete és a recidívák száma között ($p=0,0644$), a tumor méretének növekedésével nő a recidívák száma. A WHO 2004 osztályozás és a recidívák száma közötti összefüggés ($p=0,0996$), valamint a WHO 1973 T és a recidívák közötti összefüggés ($p=0,0967$) erős hasonlóságot mutat. A következő Kaplan–Meier-diagramon a recidíva léte szerinti túlélésfüggvények szignifikanciáját néztük (3. ábra).

7. TÁBLÁZAT: NEM IZOMINVAZÍV WHO 1973 ÉS 2004/16 BESOROLÁSOKAT GRADE SZERINTI ÖSSZEHASONLÍTÁSA

WHO 1973		WHO 2004/2016			
		PUNLMP (n=2)	Ta 111		T1 47
			LG (n=77)	HG (n=32)	HGI (n=47)
Ta n=16	G1 12 (75%)	2 (16,67%)	6 (50%)	4 (33,34%)	0 (0%)
	G2 4 (25%)	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)
T1 n=142	G1 99 (69,72%)	0 (0%)	63 (63,64%)	17 (17,18%)	19 (19,2%)
	G2 38 (26,77%)	0 (0%)	6 (15,79%)	7 (18,43%)	25 (65,79%)
	G3 5 (3,53%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (40%)	3 (60%)

Megbeszélés

A gyűjtött adatokat többféle szempontból analizáltuk. Ami a daganatok fizikai paramétereit illeti, szignifikáns kapcsolat mutatkozott a góccok száma és a recidíva kialakulása között a multiplex tumorok javára, a tumor helye tekintetében a kupolánál és a jobb falon felfedezett tumor és a recidíva kialakulása között. Erős összefüggés mutatható ki a tumor mérete és a recidívák száma között ($p=0,0644$), a tumor méretének növekedésével nő a recidívák száma. A vizsgált tulajdonságok a kapott eredmények tekintetében korrelálnak a jelenleg elfogadott recidíva előrejelző score rendszerek főbb elemeivel (tumorméret, multiplicitás) (34).

A WHO grading rendszere 1973-ban (G1/G2/G3) világszerte elfogadást nyert. Később az ISUP javaslatára egy felülvizsgált besorolási rendszert fogadtak el, amely a papilloma, PUNLMP (papillary urothelial neoplasm of low malignant potential), LGPUC (low-grade papillary urothelial carcinoma) és HGPUC (low-grade papillary urothelial carcinoma) kategóriákat tartalmazta, ezt adoptálta a WHO 2004-ben, majd 2016-ban újabb kiegészítésekkel bővült (WHO 2004/2016 klasszifikáció) (11, 12). Az új rendszertől azt várták, hogy széles körű alkalmazása javítja a diagnózisok reprodukálhatóságát a patológusok között, illetve a citológia és a tumor szövettan közötti összefüggést szorosabbra fűzi majd (11). A WHO 1973-as besorolás egyik fő hátrányának az overgradinget tartják, de a besorolás a nagyobb skálázhatóság miatt több lehetőséget biztosít a szövettanilag agresszívebb tumorok kiszűrésére (22). Ugyanakkor a WHO 2004/2016-os rendszer egységesebb besorolást és kezelési módszereket biztosíthat (22), illetve ezen rendszer esetében a hisztológiai kritériumok pontosabban definiálhatók (24). A szerzők javasolják a négyes kombináció (LG/G1, LG/G2, HG/G2, HG/G3) alkalmazását, mivel így a G2 esetek a prognózis szempontjából további két csoportra oszthatók (35).

Magas szintű evidenciák állnak rendelkezésre a két rendszer megbízhatósága tekintetében mind a recidíva, mind a progresszió előrejelzésének vonatkozásában, a tanulmányok kiemelik az ellentmondásokat. *Van Rhijn és munkatársai* igazolta a két rendszer prognosztikai megbízhatóságát a progresszió előrejelzésében, de nem talált összefüggést a recidíva előrejelzésének tekintetében. A két rendszer összehasonlítása során a progresszió tekintetében Ta/T1-daganatoknál – a WHO 1973 bizonyult megbízhatóbbnak (35). *Pellucchi és munkatársai* eredményei alapján úgy következtet, hogy az 1973-as besorolási rendszer a Ta esetében a recidívák valószínűsíthető arányát pontosabban határozza meg (8), más szerzők pT1-esetekben szintén a WHO 1973-as besorolás prognosztikai megbízhatóságát ítélik nagyobbak (26). *Zhongqing Chen és munkatársai* szerint mind az 1973-as, mind pedig a 2004-es besorolás egyformán alkalmas a progresszió előrejelzésére, míg az 1973-as rendszer alkalmasabb a recidívák előfordulásának előrejelzésére (14). Ezzel ellentétben *Cao és munkatársai* tanulmányában az összes T-esetében a WHO 2004/2016-os rendszer megbízhatóbbnak bizonyult a recidíva és a progresszió előrejelzésében (9). *Wolfgang Otto és munkatársai* a jelen kutatáshoz hasonló vizsgálatában a WHO 1973-as osztályozás szerint a

8. TÁBLÁZAT: TUMORRECIDIVÁK SZÖVETTANI EREDMÉNYEINEK ÖSSZEHAJONLÍTÁSA

	T-G	Esetek
WHO 1973	Ta-G1	3 (25%)
	Ta-G2	1 (20%)
	T1-G1	21 (18,75%)
	T1-G2	11 (24,44%)
WHO 2004/2016	Ta-LG	2 (2,22%)
	Ta-HG	6 (16,21%)
	T1-HG	8 (10,81%)

T1-betegek közül egy sem volt G1, 36%-uk volt G2, 65%-uk pedig G3. A WHO 2004/2016 besorolás szerinti újra leletezés-kor a betegek 4%-a volt LG, míg 96%-uk HG. Következtetése, hogy az 1973-as rendszer a több prognosztikus csoport miatt alkalmasabb a kimenetel megbecsülésére (10).

Kutatásunkban reprezentáltunk néhány összehasonlítást az általunk kapott eredmények és a szakirodalom hasonló témában született eredményei között, valamint kiemeltünk néhány adatot a grade recidíva összefüggéseire vonatkozóan. *Bas WG. van Rhijn és munkatársai* kiemeli, hogy a vizsgált T1 hólyagtumoros betegpopuláció re-stagingje kapcsán az esetek 15%-át alacsonyabb fokozatba (Ta) sorolták. Az esetek 82%-a T1, míg 4%-uk magasabb, T2 vagy afölötti kategóriába került (20). Az általunk re-stagingelt esetek vonatkozásában 84%-ban egyezett meg a szövettani stádium, 13%-ban alacsonyabb, míg 3%-ban magasabb stádium került megállapításra. Betegeink 78,3%-a recidívamentes, követési időnk átlagosan 7,66 év volt. *May és munkatársai* vizsgálatában a következőket állapította meg: a G1-betegek 44%-ánál volt recidíva, a G2-esek 37%-ánál, míg a G3-asok 89%-ánál tért vissza a daganat. Ugyanezek az adatok a WHO 2004/2016 szerinti besorolásnál: PUNLMP 0%, LG 37%, HG pedig 58% (22). *Lokeshwar és munkatársai* cikkében kifejti, hogy a WHO 2004-es besorolás bevezetése jelentősen megváltoztatta a tumorok patológusok általi besorolását, egyre többet soroltak be a Ta-eseteknél a HG-be, ugyanakkor ez a HG-besorolás-növekedés nem tükröződik a progresszióban (25). Újabb kutatások felvetik, hogy a PUNLMP-terminológia használata elavult, mivel a TaLG-vel egyenértékű prognosztikai csoportnak bizonyult (36). Mivel a Ta LG és HG-esetek kezelése eltérő, ez a „fokozatváltás” kihatással van a hólyagtumoros betegek kezelésére is. A Ta LG-esetek HG-be áttolódása alapvetően 2008-tól tapasztalható, méghozzá jelentősen, 3,6-szeres növekedés volt megfigyelhető (25). A jelen tanulmányban is megfigyelhető besorolásbeli különbségek oka visszavezethető arra a jelenségre, miszerint a TUR reszekátumban a muscularis mucosae és a muscularis propria nem mindig különböztethető meg biztonsággal (27).

Pan CC és munkatársai vizsgálataiban a recidíva PUNLMP esetében 17% és 14%, LG 35%, HG 34%. Ugyanebben a betegcsoportban az 1973-as osztályozás szerint a recidívák a Ta-nál 31%, a T1-nél pedig 33%, tehát nem tapasztaltak szignifikáns különbséget (7, 12). *MacLennan és munkatársai* szerint a PUNLMP recidívája 29%, míg egy másik tanulmány 42%-ról szá-

mol be (11, 19). *Chaux és munkatársai* szerint a HG-tumrok esetében, a 0,3-13 cm mérettartományban a recidíva 36,5%, a progresszió pedig 40% az összes esetet figyelembe véve (18). *Zhongqing Chen és munkatársai* szerint az 5 éves recidívamentes túlélési ráta G1, G2, G3 esetében 82,1%, 55,9% és 32,1% volt, a progressziómentes túlélési ráta 95,9%, 84,4% és 43,3%. Az 5 éves recidívamentes túlélési ráta a PULNMP, LG, HG bontásban 69,8%, 67,1% és 42,0% volt, a progressziómentes túlélés 100%, 90,9%, illetve 54,8% (14).

Következtetések

Az általunk vizsgált heves megyei betegpopulációban az ureothelialis karcinóma általános életkorbeli megoszlása, valamint a recidívával összefüggésbe hozható paraméterek (a tumor mérete, elhelyezkedése, multiplicitása) korrelálnak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal.

Vizsgálatunk másik célkitűzése volt elemezni, hogy az általunk kivizsgált és operált betegpopuláció esetén van-e különbség a két WHO grading rendszer között a recidíva előrejelzésének

vonatkozásában. A kapott statisztikai eredmények kapcsán azt állapítottuk meg, hogy a WHO 1973 klasszifikáció alkalmazása esetén nagyobb hajlandóság mutatkozott túlértékelésre, míg a WHO 2004/2016 szerint a grade növekedésével arányos esetszám-növekedést figyelhettünk meg a recidív esetek vonatkozásában. Ezek alapján a mi betegpopulációnkban az utóbbi rendszer megbízhatóbban jelezte a recidíva valószínűségét. A kapott számok ellenére fontos leszögeznünk, hogy jelenleg rendelkezésre álló magas szintű evidenciák alapján a két rendszer egyformán alkalmazható, egyikük sem jelzi megbízhatóbban a recidívák előfordulását, ha azokat önállóan használjuk, együttes alkalmazásuk azonban jelenthet előnyt (négyes kategorizálás) (33). Ehhez szorosan kapcsolódik az a megállapítás, miszerint az alkalmazott besorolási rendszertől függetlenül elsősorban a patológus adott rendszerben történő jártassága, kategorizáló tudása a legmeghatározóbb tényező az adott rendszer megbízhatóságát illetően (23).

A kutatások alapján elképzelhetőnek tűnik, hogy a közeljövőben a specifikus biomarkerek prognosztikai értéke túlmutat majd a jelenlegi WHO grading rendszereken a recidíva előrejelzésében.

Irodalom

- Maurizio A. Brausi. Primary Prevention and Early Detection of Bladder Cancer: Two Main Goals for Urologists. PMID: 23141936, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
- Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from Urological Cancers in Europe 1970–2008, PMID: 21497988, doi: [10.1016/j.eururo.2011.03.047](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.03.047)
- Ferlay J, Randi G, Bosetti C, Levi F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Declining mortality from bladder cancer in Europe. PMID: 17971176, doi: [10.1111/j.1464-410X.2007.07239.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07239.x)
- Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer, doi: [10.1016/j.eururo.2012.07.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033)
- Babjuk M (Chair), Böhle A, Burger M, et al. Guidelines Non muscle invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS) 2019.
- Neal D, Freedman, MPH; Debra T. Silverman, Albert R. Hollenbeck, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women doi: [10.1001/jama.2011.1142](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142).
- Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM. Prognostic Significance of the 2004 WHO/ISUP Classification for Prediction of Recurrence, progression, and Cancer Specific Mortality of Non-Muscle Invasive Urothelial Tumors of the Urinary ladder, doi: [10.1309/AJCP12MRVHTCKEJ](https://doi.org/10.1309/AJCP12MRVHTCKEJ)
- Pellucchi F, Freschi M, Ibrahim B, Rocchini L, Maccagnano C, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F, Colombo R. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. doi: [10.1016/j.juro.2011.07.070](https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.07.070)
- Cao D, Vollmer RT, Luly J, Jain S, Roytman TM, Ferris CW, Hudson MA. Comparison of 2004 and 1973 World Health Organization grading systems and their relationship to pathologic staging for predicting long term prognosis in patients with urothelial carcinoma. doi: [10.1016/j.urology.2010.01.032](https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.01.032)
- Wolfgang Otto, Stefan Denzinger, Hans Martin Fritsche, et al. The WHO classification of 1973 is more suitable than the WHO classification of 2004 for predicting survival in pT1 urothelial bladder cancer doi: [10.1111/j.146-410X.2010.09515.x](https://doi.org/10.1111/j.146-410X.2010.09515.x)
- Gregory T. MacLennana, Ziya Kirkalib and Liang Chengc Morpho. Logic Grading of Noninvasive Papillary Urothelial Neoplasms, doi: [10.1016/j.eururo.2006.10.037](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.10.037)
- GLOBOSCAN <http://www-dep.iarc.fr/>
- www.ksh.hu
- Zhongqing Chen, Weihong Ding, Ke Xu, et al. The 1973 WHO Classification Is More Suitable than the 2004 WHO Classification for Predicting Prognosis in Non Muscle Invasive Bladder Cancer <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047199>
- Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015. Accessed December 2019. <http://publications.iarc.fr/Databases/larc>
- Kurth KH, Denis L, Bouffieux C, Sylvester R, Debruyne FM, et al. Cancer-bases/GLOBOCAN 2012 Estimated Cancer. Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors.) Eur J Cancer 1995; 31A: 1840–1846.
- Allard P, Bernard P, Fradet Y, Te`tu B. The early clinical course of primary Ta and T1 bladder cancer: a proposed prognostic index. Br J Urol 1998; 81: 692–698.
- Chaux A, Karram S, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Miyamoto H, Netto GJ. High grade papillary urothelial carcinoma of the urinary tract: a clinicopathologic analysis of a post World Health Organization/International Society of Urological Pathology classification cohort from a single academic center. doi: [10.1016/j.humpath.2011.04.013](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.013)
- Lee TK, Chaux A, Karram S, Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Epstein JI, Netto GJ. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. doi: [10.1016/j.humpath.2011.03.006](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.03.006)
- Bas WG van Rhijn, Theo H van der Kwast, David M Kakiashvili, et al. Pathological stage review is indicated in primary pT1 bladder cancer <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20002439/>
- Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DM. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer specific mortality of non-muscle invasive urothelial tumors of the urinary bladder: a clinicopathologic study of 1,515 cases. doi: [10.1309/ajcp12mrvtckej](https://doi.org/10.1309/ajcp12mrvtckej)

22. May M, Brookman Amissah S, Roigas J, et al. Prognostic accuracy of individual uropathologists in noninvasive urinary bladder carcinoma: a multicentre study comparing the 1973 and 2004 World Health Organization classifications. doi: 10.1016/j.eururo.2009
23. van Rhijn BW, van Leenders GJ, Ooms BC, Kirkels WJ, et al. The pathologist's mean grade is constant and individualizes the prognostic value of bladder cancer grading. TH. doi: 10.1016/j.eururo.2009.09.022
24. Målfrid Mangrud, Einar Gudlaugsson, Ivar Skaland, et al. Prognostic comparison of proliferation markers and World Health Organization 1973/2004 grades in urothelial carcinomas of the urinary bladder. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.03.001>
25. Lokeshwar SD, Ruiz Cordero R, Hupe MC, Jorda M, Soloway MS. Impact of 2004 ISUP/WHO classification on bladder cancer grading. doi: 10.1007/s00345-015-1548-x
26. Federico Pellucchi, Massimo Freschi, Marco Moschini, et al. Oncological predictive value of the 2004 World Health Organisation grading classification in primary T1 non muscle invasive bladder cancer. A step forward or back PMID: 25756136, doi: 10.1111/bju.12666
27. Amin MB, McKenney JK, Paner GP, Hansel DE, et al. ICUD EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology, doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.063
28. Heves Megyei Kormányhivatal Népegészségügyi Szakigazgatási Szerver
29. Rauf Taner Divrik, Ümit Yildirim, Ferruh Zorlu, Haluk Özen. The Effect of Repeat Transurethral Resection on Recurrence and Progression Rates in Patients With T1 Tumors of the Bladder Who Received Intravesical Mitomycin: A Prospective, Randomized Clinical Trial. doi: 10.1016/S0022-5347(05)01002-5
30. Andreas Brauers, Reinhard Buettner, Gerhard Jakse. Second resection and prognosis of primary high risk superficial bladder cancer: Is cystectomy often too early? doi: 10.1016/S0022-5347(05)66532-9
31. Luigi Schips, Herbert Augustin, Richard E Zigeuner, et al. Is repeated transurethral resection justified in patients with newly diagnosed superficial bladder cancer? doi: 10.1016/S0090 4295(01)01522-9
32. Dalbagni G, Vora K, Kaag M, Cronin A, Bochner B, Donat SM. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. Herr HW. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.005
33. Soukup V, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non muscle invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. Eur Urol 2017; 72: 801.
34. Sylvester RJ, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol 2006; 49: 466.
35. van Rhijn BWG, et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non-muscle invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. European Urology Oncology 2021.
36. Timothy D Jones, Liang Cheng, et al. Reappraisal of the papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) 20.06.2020. <https://doi.org/10.1111/his.14192>