

KLINIČNA SLIKA IN UROLOŠKA ENDOSKOPSKA DIAGNOSTIKA UROTELNEGA KARCINOMA SEČEVODA IN LEDVIČNEGA MEHA

izr. prof. dr. Tomaž Smrkolj, dr. med.

Klinični oddelek za urologijo UKC Ljubljana in Katedra za kirurgijo, Medicinska fakulteta v Ljubljani

Povzetek

Izhodišča. Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) je redka, a klinično pomembna maligna bolezen, ki prizadene urotelij sečevoda in ledvičnega meha. Zaradi pogoste invazivnosti ob diagnozi je zgodnje prepoznavanje ključno za izboljšanje prognoze. Namen preglednega članka je predstaviti sodobno razumevanje klinične slike in uroloških diagnostičnih pristopov pri UTUC ter analizirati najnovejše smernice (2020–2025).

Metode. V bazi PubMed in iskalniku Google smo iskali relevantne vire. Vključeni so bili pregledni članki, izvirne raziskave in klinične smernice v angleškem jeziku, ki obravnavajo urološko diagnostiko in klinično sliko UTUC.

Rezultati. V končno analizo in sintezo smo vključili štiri vire. Med njimi so ključne smernice UTUC EAU (2025) in AUA/SUO (2023) ter smernice za obravnavo mikrohematurije AUA/SUFU (2020/2025).

Zaključki. Diagnostika UTUC temelji na kombinaciji klinične slike ter slikovnih, endoskopskih in laboratorijskih metod. V klinični sliki sta vodilna simptoma makro- in/ali mikrohematurija, ki ju urologi obravnavamo v skladu z mednarodno sprejetimi smernicami. Urološka diagnostika se začne z anamnezo, telesnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami urina in krvi. Nadaljuje se z endoskopskimi preiskavami mehurja in zgornjih sečil, odvzemom urina za citopatološko preiskavo ter napotitvijo na slikovne preiskave.

Uvod

Urotelni karcinom zgornjih sečil (UTUC) predstavlja 5–10 % vseh urotelnih tumorjev. Pogosteje prizadene moške, predvsem v šestem do osmem desetletju življenja. Klinično se UTUC razlikuje od karcinoma mehurja po večji agresivnosti, saj je ob postavitvi diagnoze v 60–70 % primerov že invaziven. Etiološki dejavniki vključujejo izpostavljenost aromatskim aminom v tobaku in na delovnem mestu, aristolohični kislini pri balkanski nefropatiji, kronično vnetje ter dedne sindrome (Lynch).

Najpogostejši simptom je hematurija, ki se pojavi pri več kot 70 % bolnikov (1, 2). **Namen** članka je pregledati aktualno znanje o klinični sliki in sodobnih endoskopskih diagnostičnih metodah pri UTUC.

Metode

Pregledali smo relevantno literaturo v bazi PubMed in iskalniku Google z uporabo iskalnih izrazov: *upper tract urothelial carcinoma, diagnosis, guidelines, ureteroscopy, microhematuria*.

Rezultati

V končno analizo in sintezo smo vključili štiri vire: tri smernice (2020–2025) in en izvorni znanstveni članek.

Razpravljanje – sinteza

Klinična slika in pomen zgodnje diagnostike

Vodilni simptom UTUC je makrohaturija. Bolečine v ledvenem delu, obstrukcija ali ponavljajoče se okužbe sečil kažejo na lokalno napredovalo bolezen in pomenijo slabšo prognozo, medtem ko sistemski znaki (hujšanje, utrujenost, vročina, nočno potenje, kašelj) nastopijo pri metastatski bolezni (1). Ker je bolezen v več kot dveh tretjinah primerov ob diagnozi invazivna (2), je zgodnje prepoznavanje ključno. Smernice EAU (2025) in AUA (2023) zato priporočajo čimprejšnjo in popolno diagnostiko makrohaturije pri vseh bolnikih, ki zajema cistoskopijo, slikovne preiskave (CT urografijo – CTU, MR urografijo – MRU ali redko retrogradno ureteropielografijo) ter selektivni izpirek votlega sistema ali citologijo spontanega urina (1, 2).

Velik izziv za družinskega zdravnika, urologa in javnozdravstveni sistem predstavljajo bolniki z **mikrohaturijo**, ki po definiciji pomeni več kot 3 eritrocite na vidno polje pri veliki povečavi v sedimentu urina. Če so AUA smernice iz leta 2012 priporočale celovito urološko diagnostiko mikrohaturije pri vseh bolnikih, starejših od 35 let, se je v naslednjih osmih letih izkazalo, da je tak pristop preobsežen, močno obremenjuje bolnike, zdravstveno osebje in finančno izčrpava zdravstveni sistem za relativno majhno korist (3). Verjetnost, da je mikroeritrociturija posledica urotelnega karcinoma v sečilih, je 1 %, oziroma 0,05 do 0,1 %, da je posledica UTUC. Zaradi tega so AUA smernice leta 2020 spremenile priporočila in uvedle urološko obravnavo na osnovi ocene tveganja za prisotnost urotelnega karcinoma. Oceno začnemo z usmerjeno anamnezo, telesnim pregledom ter laboratorijskimi preiskavami ledvičnih retentov in sedimenta urina, s čimer želimo izključiti internistične in ginekološke

vzroke za mikrohematurijo. V tej fazi smo pozorni na **osnovne dejavnike tveganja** (starost, moški spol, kajenje, stopnja mikrohematurije, ponavljanje mikrohematurije in pojavljanje makrohematurije) ter dodatne dejavnike visokega tveganja (iritativni simptomi, predhodna uporaba ciklofosfamida, družinska anamneza za Lynchov sindrom, izpostavljenost aromatskim aminom in spojinam benzena na delovnem mestu ter dolgotrajna prisotnost tujkov v sečilih). Povišan krvni tlak, prisotnost proteinov v urinu ter dismorfni eritrociti kažejo na nefrološki vzrok mikrohematurije, anamneza okužb sečil, ginekoloških težav, obstruktivnih težav z uriniranjem ali občasnih ledvenih bolečin pa na benigne urološke in ginekološke bolezni. Jemanje antiagregacijske in/ali antikoagulantne terapije ni osnovni vzrok za mikrohematurijo, zato morajo biti ti bolniki deležni enakega diagnostičnega postopka kot tisti, ki teh zdravil ne jemljejo. Če je mikrohematurija posledica okužbe sečil, moramo sediment urina po zaključku zdravljenja ponoviti. Vztrajanje mikrohematurije kljub ozdravljeni okužbi zahteva dodatno urološko diagnostiko. Pri bolnikih s sumom na nefrološko bolezen je primerna napotitev k nefrologu, vendar moramo vseeno opraviti oceno tveganja za rak urotela. Na osnovi ocene tveganja za malignom delimo bolnike z mikrohematurijo v tri skupine (Tabela 1) (3).

Tabela 1. Ocena tveganja in diagnostični postopek pri bolnikih z mikroeritrociturijo. Eri – eritrocitov, vp – vidno polje. * Uveljavljeni tumorski markerji: AssureMDx, CxBladder Resolve, CxBladder Triage, EarlyTectBCD, NMP 22, BladderChek, UroVysion, Xpert.

Tveganje za rak	Neznatno/nizko	Srednje	Visoko
Število obveznih kriterijev	Vsi	En ali več	En ali več
Stopnja mikrohematurije	3-10 eri/vp	11-25 eri na vp	> 25 eri na vp
Alternativni kriterij		Predhodno nizko tveganje, nato 3-25 eri na vp ob ponovitvi sedimenta	Makrohematurija
Starost ženske	< 60 let	> 60 let	
Starost moški	< 40 let	40 – 59 let	> 60 let
Kajenje	Nekadilec ali < 10 zavojček let	10 – 30 zavojček let	> 30 zavojček let
Dodatni dejavniki tveganja (našteti v tekstu zgoraj)	noben	katerikoli	Eden ali več ali katerikoli iz visokega tveganja
Diagnostični postopek	Ponovimo sediment čez 6 mesecev	Cistoskopija in UZ sečil ali citologija urina/marker* in UZ	Cistoskopija in CTU ali MRU

Endoskopska urološka diagnostika

Uretrocistoskopija je obvezna diagnostična preiskava pri vseh bolnikih s sumom na UTUC, saj so sinhroni ali metahroni tumorji sečnega mehurja zaradi distalnega intraluminalnega zasevanja celic pri bolnikih z UTUC pogosti. Velja tudi obratno. Če v sklopu diagnostike opravimo cistoskopijo in najdemo tumor v bližini ostija, na vratu mehurja, trigonumu ali v prostatični uretri, moramo opraviti diagnostiko zgornjega urotakta, saj je verjetnost za urotelni tumor zgornjih sečil skoraj štirikrat večja, če je tumor v mehurju lociran na opisanih mestih, kot če se nahaja drugje (1).

Ureterorenoskopija (URS) z biopsijo omogoča vizualno in histološko potrditev tumorja. Skladnost med biopsijo in končno histologijo je visoka, več kot 90 % (4). Pri URS opišemo velikost, lego in izgled tumorja ter odvezamemo histološke vzorce s krtačenjem ali biopsijskimi kleščami. Z uporabo posebnega spektra svetlobe (NBI) lahko zaznamo tudi CIS, ki je v nivoju sluznice in običajno slabo viden pri beli svetlobi. Med URS je smiselno odvzeti še selektivni izpirek votlega sistema skozi inštrument ali uretorni kateter ter ga poslati na citološko preiskavo ali FISH test. Glavna slabost URS je invazivnost. Poseg poteka v splošni anesteziji in lahko povzroči številne peri- in postoperativne zaplete, na primer perforacijo ali celo avulzijo sečevoda, krvavitev, sepso ter kronične zožitve s hidronefrozo in oslABLjeno ledvično funkcijo. Zaradi možnosti implantacije tumorskih celic je ureterorenoskopija pri slikovnih preiskavah nesumljivega kontralateralnega votlega sistema zgornjih sečil kontraindicirana. Če ostale (neinvazivne) preiskave nedvoumno potrdijo UTUC ali če bolniki zaradi pridruženih bolezni niso kandidati za radikalno zdravljenje, URS ni nujno potrebna (2).

Odvzem izpirka in urina

Natančen opis citopatološke diagnostike urotelnega karcinoma presega namen tega članka. V okviru urološke diagnostike UTUC je pomembno zavedanje, da je občutljivost citologije spontanega urina za urotelni karcinom visokega gradusa več kot 90 %, za urotelni karcinom nizkega gradusa pa le okoli 40–50 %. Občutljivost selektivno odvzetega izpirka votlega sistema skozi URS-inštrument ali uretorni kateter je višja, ker vzorcu ni primešan urin iz kontralateralnega (zdravega) votlega sistema, zaradi česar je verjetnost najdbe malignih celic večja. FISH tumorski označevalec je alternativa citologiji za diagnostiko UTUC z višjo občutljivostjo, vendar nižjo specifičnostjo kot citologija. Ker ostali tumorski označevalci še niso priporočeni niti v smernicah za rak sečnega mehurja, bo do njihove rutinske uporabe verjetno preteklo še nekaj časa.

Zaključek

Diagnostika UTUC temelji na kombinaciji klinične slike, slikovnih, endoskopskih in laboratorijskih metod. Za optimalno obravnavo bolnikov z UTUC je ključen multidisciplinaren pristop s tesnim sodelovanjem specialista družinske medicine, urologa, radiologa in patologa.

Literatura

1. Gontero P, Masson-Lecomte A, Birtle AJ, Comperat E, Dominguez Escrig JL, Liedberg F, et al. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma. 2025. In: EAU Guidelines 2025 [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office. Available from: <https://uroweb.org/guidelines/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>.
2. Coleman JA, Clark PE, Buckley DI, Chang SS, Chou R, Hoffman_Censits J, et al. Diagnosis and management of non-metastatic upper tract urothelial carcinoma: AUA/SUO guideline (2023). 2023:[50 p.]. Available from: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/UTUC%202023/UTUC%20Unabridged%20FINAL%2011-07-23.pdf>.
2. Barocas DA, Boorjian S, Alvarez R, Downs TM, Gross CP, Hamilton B, et al. Microhematuria: AUA/SUFU guideline (2020, amended 2025). 2025:[39 p.]. Available from: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/2025%20Guidelines/MH%20Unabridged%20FINAL.pdf>.
4. Rojas CP, Castle SM, Llanos CA, Santos Cortes JA, Bird V, Rodriguez S, et al. Low biopsy volume in ureteroscopy does not affect tumor biopsy grading in upper tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013;31(8):1696-700.