

Kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje

De kliniske retningslinier er senest opdateret november 2017 og foreligger i printvenlig PDF-udgave her:  [download](#)

De danske nationale kliniske retningslinier for behandling af patienter med uroteliale tumorer i øvre urinveje er udarbejdet af og opdateres ved Dansk BlæreCancer Gruppe, DaBlaCa, der er den multidisciplinære cancergruppe for kræft i urinblæren.

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

Jørgen Bjerggaard Jensen, professor, overlæge, dr.med., Aarhus Universitetshospital (formand)

Peter Thind, overlæge, dr.med., Rigshospitalet

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Karin Mogensen, overlæge, Frederiksberg Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Per Holt, overlæge, Odense Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Lisa Sengeløv, overlæge, dr.med., Herlev Hospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Søren Høyer, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjødt Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Indledning

Håndtering af uroteliale tumorer i urinblæren er velbeskrevet i såvel internationale som danske kliniske retningslinier. Sidstnævnte har eksisteret siden 1971, hvor første betænkning fra Dansk Urologisk Selskabs udvalg af 1968 udkom. I modsætning hertil er håndteringen af uroteliale tumorer i øvre urinveje mindre velbeskrevet. Der har ikke tidligere eksisteret danske kliniske retningslinier på området, og kun European Association of Urology (EAU) har tidligere lavet guidelines på området¹, mens der eksempelvis ikke foreligger tilsvarende fra American Urological Association (AUA) eller International Consultation on Urological Diseases (ICUD).

De herværende danske nationale kliniske retningslinier for uroteliale tumorer i øvre urinveje er således første arbejde på området. Udarbejdelsen blev påbegyndt i efteråret 2010 efter beslutning om at påtage sig denne opgave i DaBlaCa, og første offentliggørelse af retningslinierne fandt sted i december 2012. Retningslinierne opdateres løbende og ligger offentligt tilgængeligt på internettet via link på DUCG.dk

Epidemiologi

Der nydiagnosticeres omkring 160 tilfælde af tumorer i øvre urinveje (nyrepelvis og ureter) om året i Danmark, og heraf påvises ca. 65 % hos mænd². Ud af det samlede antal nydiagnosticerede patienter med uroteliale tumorer udgør tumor i de øvre urinveje således under 10%. Ca. 2/3 af disse tumorer er lokaliseret i nyrepelvis og ca. 1/3 i ureter². Hvis man inkluderer recidivtumorer, udgør tumorerne i øvre urinveje en endnu mindre del af det samlede antal uroteliale tumorer. Dette skyldes bl.a., at en større andel af tumorer i øvre urinveje er invasive på diagnosetidspunktet sammenlignet med blæretumorer. Således er invasive tumorer beskrevet i omkring 60% af alle tumorer i øvre urinveje mod kun 25-50% af tumorer i urinblæren³⁻⁶. Desuden er lokalbehandling, med større recidivrisiko, nemmere tilgængelig i urinblæren, mens tumorer i øvre urinveje på et tidligere stadie medfører radikal behandling med deraf følgende mindre risiko for lokalrecidiv.

Risiko for ny urotelial tumor i kontralaterale pelvis og ureter er beskrevet i 1-6 % af patienter med primært unilateral øvre urotelial tumor, mens risiko for udvikling af urotelial tumor i blæren generelt er højere og således beskrevet i mellem 5 og 50 % af tilfældene⁷⁻¹¹.

- Uroteltumorer i øvre urinveje udgør under 10% af alle uroteltumorer
- 2/3 er lokaliseret i pelvis, 1/3 i ureter

- Risiko for udvikling af ny urotelial tumor er større i blæren end svarende til den kontralaterale nyre

Patogenese

Der er flere kendte risikofaktorer for udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje. De fleste af disse risikofaktorer er identiske med risikofaktorer for udvikling af tumorer i urinblæren, mens enkelte er specifikt forbundet med udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje uden at udgøre en kendt risikofaktor for blæretumorer.

Generelle risikofaktorer for udvikling af uroteliale tumorer i såvel øvre urinveje som i blæren inkluderer cigaretrykning, eksponering for benzenderivater og aromatiske aminer samt indtag af fenacetin og cyklofosamid¹²⁻¹⁴. Kronisk inflammation ved eksempelvis urinvejskonkrementer og recidiverende øvre urinvejsinfektioner tænkes at udgøre en risikofaktor for urotelial tumor i øvre urinveje i lighed med risikoen for udvikling af blæretumor ved kronisk inflammation og infektion i blæren¹⁵.

Ved HNPCC (se nedenstående) og ved Balkan nefritis er der en øget risiko for udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje. Balkan nefritis skyldes eksponering for de på Balkan endemisk forekommende planter *Aristolochia fangchi* og *Aristolochia clematis*, der indeholder Aristolochic-syre¹⁶. Dette kraftigt potente carcinogen kan også forekomme i kinesiske urter.^{17, 18}

Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC)

Risiko for udvikling af urotelial cancer er forøget i familier med hereditær non-polypøs coloncancer (HNPCC) også kaldet Lynch syndromet. Der er forskellige kendte genmutationer, der giver ophav til HNPCC. Specielt for mænd med MSH2 mutationen er livstidsrisikoen for udvikling af øvre uroteltumor op mod 28%¹⁹. Selv om livstidsrisikoen for malignitet i urotelet i øvre urinveje er op mod 12% i alle familier med identificerede mismatch repair-mutationer forenelig med HNPCC^{20, 21}, så er risikoen for malignitet i urinblæren ikke øget ved syndromet som helhed og heller ikke beskrevet ved enkelte mutationer^{19, 21-23}.

På grund af den øgede risiko for uroteltumorer – specielt ved MSH2 mutationen – er screening ønskværdig. Der findes dog for nuværende ingen optimale screeningsmetoder for øvre uroteltumorer fraset gentagne CT-urografier. Dette kan dog, på baggrund af stråledosis, ikke anbefales at foretage årligt

i et livslangt screeningsforløb. Den seneste internationale konsensusrapport for opfølgning af familier med Lynch syndrom anbefaler ultralydsscanning, urinstix samt urincytologi hvert til hvert andet år fra 30-35 års alderen²⁰. Urincytologi er ved en dansk registerundersøgelse af patienter i risiko for HNPCC fundet at være forbundet med en lav sensitivitet såvel som lav specificitet²⁴, men udgør indtil videre en del af screeningen hos højrisikofamilier.

Idet risikoen for malignitet i blæren ikke er øget i forhold til baggrundsbefolkningen, anbefales det ikke at inkludere cystoskopi i screeningen. Cystoskopi bør således udelukkende foretages på vanlig indikation for udredning under mistanke om blæretumor f.eks. i tilfælde af hæmaturi, recidiverende irritative vandladningssymptomer eller positiv cytologi.

- De fleste risikofaktorer er identiske med risiko for udvikling af blæretumorer (rygning, aromatiske aminer mv.)
- Særlig øget risiko for øvre uroteliale tumores ses ved MSH2 mutationen ved HNPCC, hvor der anbefales screening med ultralydsscanning, urinstix og urincytologi minimum hvert andet år fra 35 års alderen

Patologi og klassifikation

Tumorer udgået fra pelvis og ureter i form af enten en epitelial eller mesenchymal svulst, er enten god- eller ondartet²⁵.

Såvel benigne som maligne urotelderiverede tumorer opstået i pelvis renis og ureter er langt oftest, hvad angår patologi, af samme udseende og klassifikation som blæretumorer.

Benigne urotelderiverede tumorer kan desuden ses i form af hhv. papillom eller inverteret papillom. Begge typer er sjældne og oftest tilfældige fund. Inverterede papillomer er dobbelt så hyppigt i ureter som i pelvis. Man kan derudover finde hhv. villøse adenomer og planocellulære papillomer, begge er godartede og sjældne. Man skal være opmærksom på ikke at overse et adenocarcinom på en lille biopsi med konfiguration som et villøst adenom.

Planocellulært carcinom er den næsthyppigste maligne tumor i øvre urinveje og hyppigere i pelvis end i ureter. Trods dette er den sjælden men højmalig. Sten anses for at kunne initiere denne tumor over en planocellulær metaplasi. Adenocarcinom er en sjælden, men højmalig, tumortype.

De mesenchymale tumorer dækker fibroepiteliale polypper, som er en godartet exofytisk tumor dannet af karrigt bindevæv og dækket af normalt urotel og det ondartede leiomyosarcom. Derudover kan findes carcinoidtumorer, småcellede carcinomer, lymfomer og andre meget sjældne tumortyper²⁶.

TNM-klassifikation

C. pelvis renis (DC65.9) og C. ureteris (DC66.9)

Klassificeres i hht 8. udgave af TNM klassifikationen fra UICC²⁷

T0	Primærtumor ikke påvist
Tx	Oplysning om primærtumor foreligger ikke
Ta	Ikke-invasiv papillær tumor (DD09.6B i pelvis og DD09.6C i ureter)
Tis	Carcinoma in situ (DD09.1B i pelvis og DD09.1C i ureter)
T1	Invasion i subepitheliale bindevæv
T2	Invasion i tunica muscularis
T3	Invasion udover tunica muscularis i periureterale eller perirenale fedt, eller direkte invasion i nyreparenkym fra pelviscancer
T4	Invasion i naboorganer eller pelviscancer, der vokser gennem nyreparenkym til perirenale fedt
N0	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
Nx	Den/de regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
N1	Metastase til 1 lymfeknude ≤2 cm
N2	Metastase til 1 lymfeknude >2 cm eller til multiple lymfeknuder
M0	Ingen fjernmetastaser
Mx	Oplysning om fjernmetastaser foreligger ikke (Mx er udgået i forbindelse med den officielle TNM-klassifikation fra UICC,, men bibeholdt som kodningsmulighed i DK)
M1	Fjernmetastaser incl. ikke-regionale lymfeknudemetastaser

De regionale lymfeknuder defineres som:

Pelvistumorer: lymfeknuder i nyrehilus samt para-aortiske og para-cavale lymfeknuder

Uretertumorer: intrapelvine lymfeknuder

Lateralitet påvirker ikke N-klassifikationen.

- Tumorerne er af samme udseende og klassificeres som blæretumorer
- Jvf. ovenstående er der flere undertyper
- TMN se ovenstående

Symptomer

Symptomatiske patienter har typisk lokalsymptomer i form af hæmaturi, flankesmerter eller palpabel udfyldning pga. hydronefrose grundet obstruerende uretertumor. Hæmaturi er hovedsymptomet hos op mod 80% af symptomatiske patienter og kan være såvel mikroskopisk som makroskopisk med koagelafgang og deraf følgende ureterkolikker. Almensymptomer med træthed, vægttab og anæmi er sjældnere og er ofte associeret med metastatisk sygdom og dårlig prognose^{1, 3, 28}.

Tumorer i øvre urinveje kan også påvises ved asymptomatiske patienter, der undersøges med billeddiagnostik i forbindelse med anden sygdom, kontrol, eller som skoperes pga. eksempelvis stensygdom. Denne andel er beskrevet til at udgøre omkring 1/3 af alle behandlede tumorer i øvre urinveje²⁸.

- Hyppigste symptom er hæmaturi
- Asymptomatiske patienter samt patienter med udelukkende lokalsymptomer (hæmaturi, flankesmerter eller palpabel udfyldning) har bedre prognose end patienter med almensymptomer

Diagnostik

Mistanke om uroteltumor i øvre urinveje; calyx-pelvis og ureter, udløser indikation for CT-urografi, alternativt retrograd/antegrad pyelografi kombineret med ultralydsscanning.

Påvises tumor i de øvre urinveje ved billeddiagnostik, bør dette suppleres med diagnostisk cystoureteronefroskopi.

Er der trods normal billeddiagnostik fortsat stærk mistanke om uroteltumor i øvre urinveje, bør der suppleres med diagnostisk cystoureteroskopi.

Påvises ingen tumor ved endoskopisk undersøgelse tilrådes biopsi af eventuelle suspekterede områder (rødme af slimhinden, ødem eller ulcera).

Større tumorer, der ikke kan behandles endoskopisk, afgiver indikation for nefroureterectomi og skal ikke nødvendigvis biopteres.

Endoskopiske biopsier har en høj korrelation til den endelige histologiske gradering, men har tendens til at undervurdere tumorstadiet^{29, 30}.

Cytologisk undersøgelse af blæreurin kan ikke anvendes i diagnostikken af øvre uroteltumorer pga. lav sensitivitet. Cytologisk undersøgelse af selektivt opsamlet urin fra øvre urinveje har lav sensitivitet, men en højere specificitet³¹⁻³³. Cytologisk undersøgelse af selektivt opsamlet urin kan derfor ikke anbefales, medmindre det ikke er muligt at foretage endoskopisk vurdering.

Ved ubehandlet uroteltumor i blæren og samtidig ureteronefroskopi er der en teoretisk risiko for implantation af tumorceller i de øvre urinveje via "seeding". Der findes dog ingen studier, der giver svar på om denne teoretiske spredningsvej er reel eller om senere udvikling af tumorer i øvre urinveje snarere skyldes en generel tumorudvikling i urotelet. Studier af synkrone og metakrone tumorer i blære og øvre urinveje har således både argumenteret for og imod intraluminal tumorspredning af samme tumorklon^{34, 35}. Ved påvist blæretumor og overvejelser om samtidig nefroureteroskopi bør man dog altid overveje den teoretiske risiko for at implementere tumorceller i de øvre urinveje mod risikoen for at forsinke diagnostik af en invasiv tumor i de øvre urinveje. Ved mistanke om større og evt. invasiv tumor i de øvre urinveje og samtidig blæretumor anbefales at man skoperer de øvre urinveje **før** resektionen af blæretumoren under samme procedure for at have færrest mulige cirkulerende tumorceller i blæren under skopi af de øvre urinveje. Hvis mistanken om tumor i de øvre urinveje er lille, bør skopi af de øvre urinveje foretages under en senere procedure.

- Tumor i øvre urinveje påvist ved CT-urografi bør verificeres ved skopi
- Større tumorer skal ikke nødvendigvis biopteres inden nefroureterektomi

Billeddiagnostik

Primær cancer i nyrer og urinveje har i de fleste tilfælde en todelt diagnostik, hvor det primære symptom, hæmaturi, udredes med cystoskopi og CT-urografi med henblik på at differentiere mellem tumorer i nyrer og tumorer i urinveje (og patienter uden sygdom eller med anden sygdom) og en efterfølgende, hovedsageligt billeddiagnostisk vej, hvor patienten stadieinddeles og der foretages en klinisk operabilitets-vur-dering.

Cancer i nyrepelvis, ureter og blære (urinvejscancer) adskiller sig fra nyrecancer ved at det er noget sjældnere at tumorerne opdages tilfældigt.

Billeddiagnostisk påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi)

CT-urografi, hvor der foretages en undersøgelse som både dækker nyren under fuldstændig kontrastoplading og urinvejene med indhold af kontraststof er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer³⁶.

CT-urografi bør have en tilstrækkelig udstrækning og kvalitet til vurdering af sygdomsudbredning i hele abdomen og bør derfor inkludere hele leveren.

Hvis CT-urografi ikke kan gennemføres, er MR-urografi et alternativ og hos patienter, som hverken kan gives røntgen- eller MR-kontraststof, er MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt. urinveje) et alternativ med en lidt lavere sensitivitet end de kontrastbaserede metoder.

For nyrecancer er CT og MR ligeværdige med hensyn til detektion af tumorer, mens MR har en noget lavere sensitivitet for tumorer i øvre urinveje end CT^{37, 38}.

Billeddiagnostisk stadieinddeling af urinvejscancer

Når patienten er endeligt stadieinddelt bør der foreligge billeddiagnostisk af thorax og hele abdomen.

Omfanget af stadieinddelingen afhænger bl. a. af hvordan pt. oprindeligt er undersøgt. Hvis den anvendte kontrastmængde ved CT-urografiens venefase er tilstrækkeligt, må det anses at patienten er tilstrækkeligt stadieinddelt i abdomen. Hvis dette ikke er tilfældet, må der foretages en sufficient undersøgelse af thorax og abdomen. Hvis undersøgelsen er tilstrækkelig mht. abdomen er en supplerende CT-skanning af thorax tilstrækkelig.

Patienter, som primært er undersøgt med MR-skanning må anses for at være tilstrækkeligt udredt i abdomen, men det afhænger i nogen grad af den anvendte protokol.

Der er ikke meget evidens for, at supplerende CT-skanning af thorax har en betydelig effekt for patienten i forhold til røntgen af thorax³⁹, men CT-skanning er mere sensitiv end røntgen af thorax⁴⁰ og fund af formodede metastaser vil føre til en ændring af behandlingsplanen. Det rekommanderes derfor, at patienter med urinvejscancer, hvor man overvejer radikal behandling, får foretaget CT-skanning af thorax med henblik på metastaser.

I nogle tilfælde vil forandringer, som findes ved CT-skanning af thorax ikke kunne klassificeres yderligere på grund af ringe størrelse (d.v.s. at fundene hverken kan biopteres, afklares med CT/PET eller findes ved kirurgi). Disse fund bør ikke have opsættende virkning på en eventuel behandling, men bør kontrolleres ved de opfølgende undersøgelser af patienten efter kirurgi⁴¹.

Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart.

PET/CT ved stadieinddeling

Der foreligger ikke solid evidens for værdien af FDG PET/CT til stadieinddeling af uroteliale tumorer i øvre urinveje. Et enkelt studie af 50 patienter⁴² har demonstreret høj sensitivitet for FDG PET/CT (85% vs 50% for CT-skanning; læsionsbaseret analyse). Sygdomsstadie og behandlingsplan blev i dette studie ændret hos hhv 32% og 20% af patienterne⁴². Som for blærecancer anbefales FDG PET/CT før større kirurgisk indgreb..

Knoglescintigrafi

Der er ingen evidens for, at knoglescintigrafi påvirker patienternes behandlingsplan i et omfang der berettiger rutinemæssig anvendelse⁴³.

Billediagnostisk kontrol af urinvejscancer

Efter succesfuld behandling af invasive tumorer, hvor tumoren formodes komplet elimineret, kan patienten kontrolleres med CT-skanning af thorax og abdomen.

Patienter, som har en høj risiko for nye tumorer i urotel uden for det sted, hvor primærtumoren var lokaliseret, kan kontrolleres ved CT-urografi kombineret med CT-skanning af thorax.

Hvis CT-skanning ikke kan gennemføres, kan kontroller foregå ved MR-skanning af nyrer og urinveje og CT af thorax.

Ved kontroller af patienter i kemoterapi med resttumor er CT-skanning af thorax og abdomen tilstrækkelig til kontrol.

Se endvidere under afsnit vedr. kontrol efter hhv. lokalbehandling og kirurgisk behandling.

Billediagnostiske undersøgelser ved øvre uroteltumorer		
Diagnostik	Stadieinddeling forud for radikal behandling	Kontrol
CT-urografi MR-urografi (dårligere) MR-hydrografi (endnu dårligere)	PET/CT af thorax og abdomen anbefales i stedet for konventionel CT	CT-thorax og abdomen (standard) CT-urografi + CT-thorax (ved tumorer med hyppige urotelrecidiver) ^{44, 45}

Lokalbehandling af øvre uroteltumorer

På grund af urotelcarcinomets multifokalitet og høje recidivfrekvens kombineret med vanskelige forhold ved undersøgelse og kontrol er nefroureterektomi standardbehandling af uroteltumorer i øvre urinveje. Det er et problem at sikre den korrekte diagnose, da de biopsier, der tages fra de øvre urinveje er små og oftest fragmenterede. Flere retrospektive opgørelser har vist, at der er en tendens til, at biopsier taget ureterskopisk underdiagnosticerer tumorstadiet^{30, 32, 46-49}.

Lokalbehandling kan overvejes hos patienter med unifokal noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad, ved bilateral sygdom, nyreinsufficiens samt hos ennyrede patienter og patienter, der på grund af komorbiditet, ikke kan tåle større kirurgi. På grund af høj risiko for gentagne recidiver som nødvendiggør kontroller kan patienter, der behandles konservativt, forvente flere invasive procedurer i anæstesi⁵⁰.

Udviklingen i de endo-urologiske teknikker, herunder brugen af laser, gør den konservative behandling til et brugbart alternativ til nefroureterektomi hos udvalgte patienter⁵¹. Ureterskopisk teknik kan bruges i både ureter og nyrepelvis på mindre tumorer og perkutan adgang anvendes i nyrepelvis og proximale ureter ved større tumorvolumen eller teknisk vanskelige forhold⁵²⁻⁵⁴.

Ved distale uretertumorer, der ikke involverer ostiet og hvor ureter og pelvis er skoperet uden fund af yderligere tumorer, kan ureterresektion med neoimplantation i blæren overvejes⁵⁵.

Retrospektive opgørelser finder resultater efter endoskopisk behandling, der er sammenlignelige med nefroureterektomi for overfladisk TCC af lav malignitetsgrad^{54, 56}. Recidivraten er som ved TCC i blæren mindst ved solitære små tumor af lav malignitetsgrad og svinger mellem 31 og 65%. Progressionsrisikoen angives som lav, dog vil omkring 20% af patienterne i forløbet blive nefroureterektomeret pga. recidiv eller progression^{53, 54, 57, 58}.

Instillationsbehandling

Mens instillationsbehandlinger er veletableret ved behandling af overfladisk TCC og CIS i blæren, er evidensen for behandling af øvre urinveje meget beskednen. De fleste studier er små retrospektive opgørelser over morbiditet og effekt på CIS ved behandling med BCG, og der er beskednen erfaring med brug af kemoterapeutika som instillationsbehandling.

Behandlingen er beskrevet både med anvendelse af nefrostomikateter, ureterkateter og JJ kateter med reflux via instillation i blæren. Det er vigtigt at undgå høje tryk i de øvre urinveje, og det anbefales at starte behandlingen med at sikre, at der er frit afløb fra nyren.

Morbiditeten er acceptabel, og det ser ud til, at effektiviteten er sammenlignelig med behandling af CIS i blæren ved den primære instillation. Recidivfrekvensen er dog høj, og der findes ingen studier om vedligeholdelsesbehandling⁵⁹⁻⁶⁴.

Kontrol

Patienter, der er lokalbehandlet pga. solitær noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad, kontrolleres med cystoureteronefroskopi af det behandlede system senest 4 måneder efter behandlingen. Ved lokalrecidiv bør radikal behandling overvejes. Hvis der ikke findes lokalrecidiv, bør patienten kontrolleres med fornyet cystoureteronefroskopi efter yderligere 8 måneder og igen efter yderligere 12 måneder. Derefter kan man overgå til kontrol med CT-urografi i yderligere 3 år, således at patienten kontrolleres i 5 år i alt.

Patienter, der er lokalbehandlet af anden årsag, bør have kontrolregime der fastsættes med hensyntagen til komorbiditet og tumorstadiet og grad.

Da der er risiko for recidiv i blæren, anbefales cystoskopi, der følger regimet for kontrol af overfladiske uroteltumorer i blæren.

- Stadietinddelingen baseret på endoskopiske biopsier er usikker
- Lokalbehandling kan overvejes ved
 - unifokal noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad
 - bilateral sygdom
 - nyreinsufficiens
 - ennyrede patienter
 - svær komorbiditet
- Der bør biopteres fra tumor før lokalbehandling. Påvises invasiv tumor, bør der efterfølgende tilbydes nefroureterectomi
- Evidensen for værdien af instillationsbehandling er beskedent
- Endoskopisk kontrol efter lokalbehandling er påkrævet

Radikal behandling af øvre uroteltumorer

Nefroureterektomi er standardbehandling ved tumorer af høj malignitetsgrad og alle invasive tumorer.

Inden påtænkt kirurgisk behandling skal patienten gennemgå billeddiagnostisk stadietinddeling ([se dette](#)).

Indgrebet udføres med samme teknik uanset tumorlokalisering. Hele ureter inklusiv ostiet bør medtages grundet forøget risiko for recidiv i efterladt ureterstump samt vanskelighed med kontrol heraf^{65, 66}.

Ureterostiet med nærliggende blærevæg kan fjernes enten ved åben resektion eller ved transuretral resektion/incision. Stripning af ureter ser ud til at være de andre metoder underlegen og anbefales ikke⁶⁷.

De onkologiske resultater efter laparoskopisk Nefroureterektomi er ikke endeligt afklaret, men synes identiske med resultaterne efter åben kirurgi⁶⁸. Principperne for onkologisk kirurgi bør dog nøje overholdes, således at øvre urinveje ikke åbnes, at der undgås kontakt med tumor og at hele præparatet fjernes en bloc i endo-bag. Morsilering bør ikke foretages af hensyn til patoanatomisk vurdering af præparatet og risiko for tumorkontaminering.

Indtil videre anbefales store tumorer uanset histologi fjernet ved åben kirurgi.

Værdien af lymfeknude-exairese i forbindelse med nefroureterektomi og omfanget af rømningen er ikke endeligt afklaret^{69, 70}.

Et randomiseret studie har vist, at en enkelt instillation med Mitomycin C i blæren i forbindelse med katheterfjernelse efter nefroureterektomi kan reducere risikoen for udvikling af tumorer i blæren inden for det første postoperative år. Instillationen bør først gives når operatøren mener defekten i blæren er helet, evt forudgået af cystografi. Relativ risikoreduktion var i studiet ca. 40% (absolut risikoreduktion ca. 11%)⁷¹.

- Inden påtænkt kirurgisk behandling skal patienten gennemgå billeddiagnostisk stadietinddeling
- Nyre, ureter og ureterostie fjernes en bloc
- Direkte kontakt med tumurvæv skal undgås
- Ved laparoskopisk operation skal præparatet fjernes i endobag
- Ved store tumorer, uanset histologi eller regional N+ sygdom, må åben operation overvejes

Lokal behandling kan overvejes hos selekterede patienter samt ved mindre low-grade tumorer ([se dette](#)).

Hos patienter med potentielt truet nyrefunktion (nyreinsufficiens eller ennyrede patienter) bør patienten henvises til operation på specialafdeling, se [Sundhedsstyrelsens Specialevejledning](#).

Patienter med lokal-avanceret eller metastatisk uroteltumor i de øvre urinveje vurderes med henblik på kemoterapi. Ved effekt kan efterfølgende salvagekirurgi overvejes.

Kontrol

Efter radikal behandling af uroteltumor i øvre urinveje påvises nye tumorer i blæren hos 5 – 50%¹⁰. Cystoskopisk kontrol er derfor påkrævet. Der anbefales som minimum en årlig cystoskopi i op til 5 år.

Risikoen for lokalt recidiv eller fjernmetastaser relaterer sig til det primære tumorstadie. Værdien af billeddiagnostisk opfølgning er uafklaret. Ved invasive tumorer anbefales dog CT af thorax og abdomen i op til 3 år efter eksempelvis 4, 12, 24 og 36 mdr.

Risikoen for tumor i den ikke-opererede side er derimod ganske lav, 1-6%, og derfor anbefales ikke rutinemæssig billeddiagnostisk opfølgning med henblik på dette^{9,72}.

- Kontrolcystoskopi anbefales minimum årligt i op til 5 år
- Ved invasive tumorer kan suppleres med CT af thorax og abdomen i op til 3 år
- Der er ikke indikation for rutinemæssig CT-urografi med henblik på kontrol af kontralaterale system

Strålebehandling

Strålebehandling er ikke indiceret i kurativt øjemed, men kan overvejes som palliation eller som konsoliderende behandling efter ikke-radikal kirurgi⁷³.

Perioperativ kemoterapi

Den høje recidivrisiko efter radikalt intenderet kirurgisk behandling af øvre uroteltumorer taler for anvendelsen af perioperativ kemoterapi. Der foreligger imidlertid ikke data fra prospektive, randomiserede undersøgelser til afklaring af værdien af adjuverende- eller neoadjuverende kemoterapi i forbindelse med radikal Nefroureterektomi for denne sygdom. Retrospektive undersøgelser har heller

ikke kunnet påvise en gavnlig effekt af perioperativ kemoterapi, der derfor kun anbefales i protokolleret regi^{74, 75}.

Kemoterapi ved inoperabel eller metastatisk sygdom

Skønt der er påvist signifikante forskelle i den biologiske opførsel af øvre uroteliale tumorer versus uroteliale tumorer i blæren, har deres fælles udgangspunkt og patogenese gjort, at man ikke har skelnet mellem disse sygdomme i behandlingen af ikke-operabel sygdom. Kemoterapi i form af cisplatinbaseret (og i tilfælde af utilstrækkelig nyrefunktion carboplatinholdig) kombinations- eller enkeltstofbehandling med gemcitabin synes velindicerede også ved lokal-avanceret eller dissemineret øvre uroteltumor parallelt med forholdene ved blærecancer. I enkelte af de foreliggende randomiserede undersøgelser af metastatisk urotelsygdom er der lavet særskilte overlevelsesanalyser (subgruppeanalyser), som synes at dokumentere en større gevinst ved blærekraft end ved øvre uroteltumorer⁷⁶.

Ved svigt af platinbaseret førstelinjebehandling er der indikation af effekt af andenliniebehandling med vinflunin fra subgruppeanalyse af fase II data⁷⁷, om end den statistiske styrke er mindre som følge af den langt lavere hyppighed af denne sygdomspræsentation.

Baseret på foreliggende evidens er anbefalingen således, at patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer.

Selv om evidens ikke foreligger, forekommer det relevant, at tilbyde nefroureterektomi til patienter med lokalavanceret sygdom i tilfælde af operabel resttumor⁷⁸.

- Perioperativ kemoterapi anbefales kun i protokolleret regi
- Patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer

Reference List

- (1) Roupret M, Zigeuner R, Palou J, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):584-94.
- (2) Cancerregisteret 2012 - Tal og analyse - <http://www.sst.dk/publ/Publ2011/DAF/Cancer/Cancerregisteret2010.pdf>. 2012.

- (3) Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998 Oct;52(4):594-601.
- (4) Olgac S, Mazumdar M, Dalbagni G, Reuter VE. Urothelial carcinoma of the renal pelvis: a clinicopathologic study of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2004 Dec;28(12):1545-52.
- (5) Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou-Redorta J. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 2008 Aug;54(2):303-14.
- (6) DBCR årsrapport 2009-2010 - http://ducg.dk/fileadmin/www.ducg.dk/Endelig_2010_dbcr_rapport.pdf. 2012.
- (7) Kates M, Badalato GM, Gupta M, McKiernan JM. Secondary bladder cancer after upper tract urothelial carcinoma in the US population. *BJU Int* 2012 May 7.
- (8) Li WM, Shen JT, Li CC, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):963-9.
- (9) Novara G, De M, V, Gottardo F, et al. Independent predictors of cancer-specific survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: multi-institutional dataset from 3 European centers. *Cancer* 2007 Oct 15;110(8):1715-22.
- (10) Azemar MD, Comperat E, Richard F, Cussenot O, Roupret M. Bladder recurrence after surgery for upper urinary tract urothelial cell carcinoma: frequency, risk factors, and surveillance. *Urol Oncol* 2011 Mar;29(2):130-6.
- (11) Raman JD, Ng CK, Scherr DS, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):1072-9.
- (12) Colin P, Koenig P, Ouzzane A, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009 Nov;104(10):1436-40.
- (13) Pommer W, Bronder E, Klimpel A, Helmert U, Greiser E, Molzahn M. Urothelial cancer at different tumour sites: role of smoking and habitual intake of analgesics and laxatives. Results of the Berlin Urothelial Cancer Study. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Dec;14(12):2892-7.
- (14) Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark - <http://www.skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm>. 2012.
- (15) Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005 Apr;95(6):791-3.
- (16) Schmeiser HH, Kucab JE, Arlt VM, et al. Evidence of exposure to aristolochic acid in patients with urothelial cancer from a Balkan endemic nephropathy region of Romania. *Environ Mol Mutagen* 2012 Oct;53(8):636-41.
- (17) Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf* 2003;26(1):33-48.

- (18) Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC. Increased risks of upper tract urothelial carcinoma in male and female chinese herbalists. *J Formos Med Assoc* 2011 Mar;110(3):161-8.
- (19) Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008 Jul 15;123(2):444-9.
- (20) Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007 Jun;44(6):353-62.
- (21) Roupret M, Yates DR, Comperat E, Cussenot O. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1226-36.
- (22) Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993 Feb 1;71(3):677-85.
- (23) Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 1998 Jan;2(1):67-71.
- (24) Myrhoj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008;7(4):303-7.
- (25) Eble et al. WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 2004.
- (26) Murphy et al. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 2004.
- (27) James D. Brierley (Editor) MKGECWE. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. 2016.
- (28) Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? *Urol Oncol* 2011 Nov;29(6):716-23.
- (29) Grasso M, Fraiman M, Levine M. Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. *Urology* 1999 Aug;54(2):240-6.
- (30) Skolarikos A, Griffiths TR, Powell PH, Thomas DJ, Neal DE, Kelly JD. Cytologic analysis of ureteral washings is informative in patients with grade 2 upper tract TCC considering endoscopic treatment. *Urology* 2003 Jun;61(6):1146-50.
- (31) Hara I, Hara S, Miyake H, et al. Usefulness of Ureteropyeloscopy for diagnosis of upper urinary tract tumors. *J Endourol* 2001 Aug;15(6):601-5.
- (32) Williams SK, Denton KJ, Minervini A, et al. Correlation of upper-tract cytology, retrograde pyelography, ureteroscopic appearance, and ureteroscopic biopsy with histologic examination of upper-tract transitional cell carcinoma. *J Endourol* 2008 Jan;22(1):71-6.

- (33) Brien JC, Shariat SF, Herman MP, et al. Preoperative hydronephrosis, ureteroscopic biopsy grade and urinary cytology can improve prediction of advanced upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jul;184(1):69-73.
- (34) Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, et al. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. *Oncogene* 2001 Aug 9;20(35):4910-5.
- (35) Miyake H, Hara I, Kamidono S, Eto H. Multifocal transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract: molecular screening of clonal origin by characterizing CD44 alternative splicing patterns. *J Urol* 2004 Sep;172(3):1127-9.
- (36) Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008 Oct;249(1):195-202.
- (37) Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am* 2007 Jan;45(1):183-205.
- (38) Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treat Res* 2008;143:299-317.
- (39) Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993 Oct;150(4):1112-4.
- (40) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999 Jul 10;354(9173):99-105.
- (41) Attina D, Niro F, Stellino M, et al. Evolution of the subsolid pulmonary nodule: a retrospective study in patients with different neoplastic diseases in a nonscreening clinical context. *Radiol Med* 2013 May 28.
- (42) Tanaka H, Yoshida S, Komai Y, et al. Clinical Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Upper Tract Urothelial Carcinoma: Impact on Detection of Metastases and Patient Management. *Urol Int* 2016;96(1):65-72.
- (43) Hafeez S, Huddart R. Advances in bladder cancer imaging. *BMC Med* 2013;11:104.
- (44) Sternberg IA, Keren Paz GE, Chen LY, et al. Upper tract imaging surveillance is not effective in diagnosing upper tract recurrence in patients followed for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013 Oct;190(4):1187-91.
- (45) Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *J Urol* 2012 Dec;188(6):2046-54.
- (46) Shiraishi K, Eguchi S, Mohri J, Kamiryo Y. Role of ureteroscopic biopsy in the management of upper urinary tract malignancy. *Int J Urol* 2003 Dec;10(12):627-30.
- (47) El-Hakim A, Weiss GH, Lee BR, Smith AD. Correlation of ureteroscopic appearance with histologic grade of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2004 Apr;63(4):647-50.
- (48) Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2009 Oct;33(10):1540-6.

- (49) Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology* 2011 Jul;78(1):82-6.
- (50) Krambeck AE, Thompson RH, Lohse CM, et al. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma in patients with a history of bladder urothelial carcinoma. *J Urol* 2007 May;177(5):1721-6.
- (51) Mugiya S, Ozono S, Nagata M, Otsuka A, Takayama T, Nagae H. Retrograde endoscopic laser therapy and ureteroscopic surveillance for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Urol* 2006 Jan;13(1):1-6.
- (52) Palou J, Piovesan LF, Huguet J, Salvador J, Vicente J, Villavicencio H. Percutaneous nephroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence and long-term followup. *J Urol* 2004 Jul;172(1):66-9.
- (53) Cutress ML, Stewart GD, Wells-Cole S, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Long-term endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma: 20-year single-centre experience. *BJU Int* 2012 May 7.
- (54) Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int* 2012 Sep;110(5):614-28.
- (55) Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, et al. Comparison of open nephroureterectomy and open conservative management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urol Int* 2009;82(3):335-40.
- (56) Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, Jarrett TW, Bagley DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *Urol Oncol* 2005 Mar;23(2):114-22.
- (57) Roupret M, Hupertan V, Traxer O, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2006 Jun;67(6):1181-7.
- (58) Gadzinski AJ, Roberts WW, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Long-term outcomes of nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2010 Jun;183(6):2148-53.
- (59) Suh RS, Faerber GJ, Wolf JS, Jr. Predictive factors for applicability and success with endoscopic treatment of upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2003 Dec;170(6 Pt 1):2209-16.
- (60) Bassi P, Iafrate M, Longo F, et al. Intracavitary therapy of noninvasive transitional cell carcinomas of the upper urinary tract. A review of the literature. *Urol Int* 2001;67(3):189-94.
- (61) Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, et al. Bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for the treatment of transitional cell carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Eur Urol* 2000 Dec;38(6):701-4.
- (62) Miyake H, Eto H, Hara S, Okada H, Kamidono S, Hara I. Clinical outcome of bacillus Calmette-Guerin perfusion therapy for carcinoma in situ of the upper urinary tract. *Int J Urol* 2002 Dec;9(12):677-80.

- (63) Kojima Y, Tozawa K, Kawai N, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. Long-term outcome of upper urinary tract carcinoma in situ: effectiveness of nephroureterectomy versus bacillus Calmette-Guerin therapy. *Int J Urol* 2006 Apr;13(4):340-4.
- (64) Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *Eur Urol* 2011 Nov;60(5):955-60.
- (65) Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, et al. Should bladder cuff excision remain the standard of care at nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the renal pelvis? A population-based study. *Eur Urol* 2010 Jun;57(6):956-62.
- (66) Phe V, Cussenot O, Bitker MO, Roupret M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU Int* 2011 Jul;108(1):130-8.
- (67) Laguna MP, de la Rosette JJ. The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2017-22.
- (68) Walton TJ, Novara G, Matsumoto K, et al. Oncological outcomes after laparoscopic and open radical nephroureterectomy: results from an international cohort. *BJU Int* 2011 Aug;108(3):406-12.
- (69) Roscigno M, Shariat SF, Margulis V, et al. The extent of lymphadenectomy seems to be associated with better survival in patients with nonmetastatic upper-tract urothelial carcinoma: how many lymph nodes should be removed? *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):512-8.
- (70) Kondo T, Tanabe K. The role of lymph node dissection in the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Int J Clin Oncol* 2011 Jun;16(3):170-8.
- (71) O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of bladder tumours after nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma: a prospective, multicentre, randomised clinical trial of a single postoperative intravesical dose of mitomycin C (the ODMIT-C Trial). *Eur Urol* 2011 Oct;60(4):703-10.
- (72) Koga F, Nagamatsu H, Ishimaru H, Mizuo T, Yoshida K. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2001;67(2):135-41.
- (73) Chen B, Zeng ZC, Wang GM, et al. Radiotherapy may improve overall survival of patients with T3/T4 transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter and delay bladder tumour relapse. *BMC Cancer* 2011;11:297.
- (74) Necchi A, Lo VS, Mariani L, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 2017 Sep 20.
- (75) Vassilakopoulou M, de la Motte RT, Colin P, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011 Dec 15;117(24):5500-8.

- (76) Bellmunt J, von der MH, Mead GM, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012 Apr 1;30(10):1107-13.
- (77) Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009 Sep 15;115(18):4110-7.
- (78) Igawa M, Urakami S, Shiina H, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the upper urinary tract. *Urol Int* 1995;55(2):74-7.