Uroteliale tumorer i øvre urinveje

Version 1.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
9. maj 2025 (DaBlaCa)
Administrativ godkendelse
14. august 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 30. juni 2026

INDEKSERING
DaBlaCa, uroteliale tumorer, øvre urinveje, udredning, patologi, histologi, diagnostik, lokalbehandling, radikalbehandling, stråleterapi, kemoterapeutika, opfølgning

Nyt siden sidst (ændringslog)

Retningslinjerne er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen. Større ændringer fremgår af ændringsloggen nedenfor. Der er foretaget mindre sproglige rettelser uden betydning for selve anbefalingen.
DaBlaCas medlemssammensætning er desuden ændret da Jørgen Bjerggaard Jensen, professor, overlæge, dr.med., Aarhus Universitetshospital udtræder af gruppen. Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet er enstemmigt valgt som ny formand. DaBlaCa siger Jørgen stor tak for sit mangeårige arbejde og engagement i DaBlaCa.
Der er ligeledes foretaget ændringer af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Der henvises til bilag 1 for tidligere versioners ændringslog

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Anbefalinger	Det er tilføjet til anbefaling 1, at patienter med tidligere urotel cancer kodes tumor som recidiv. Dette sker for at sikre ensartet og korrekt kodning i hele Danmark.
Flow over behandling	Ændret så sammenhængen med teksten i anbefalingerne sikres.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 1
1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Anmeldelsespligt 2
Tumorbeskrivelse 2
Diagnostik 2
Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC) 4
Billeddiagnostik 4
Lokalbehandling af øvre uroteltumorer 4
Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer 5
Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer: 6
Behandlingsalgoritme 7
Flowchart for behandling 8
2. Introduktion 10
3. Grundlag 12
Anmeldelsespligt 12
Tumorbeskrivelse: 13
Diagnostik 14
Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC) 17
Billeddiagnostik 18
Lokalbehandling af øvre uroteltumorer 21
Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer 26
Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer: 31
4. Referencer 36
5. Metode 43
6. Monitorering 47
7. Bilag 48
8. Om denne kliniske retningslinje 53

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anmeldelsespligt

1. **Tumorer udgående fra øvre urinveje er anmeldelsespligtige til Cancerregistret. Hos patienter med tidligere urotel cancer kodes tumor som recidiv (D)**

2. **Erhvervsmæssig sammenhæng med uroteliale tumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (www.aes.dk) (D)**

Tumorbeskrivelse

3. **T-Stadie (D):**

    - **Tumors udbredelse klassificeres i henhold til 8. udgave af TNM klassifikationen fra Union for International Cancer Control (UICC) fra 2016 (bilag 4).**

4. **Tumorgrad og klassifikation (D):**

    - **Uroteliale tumorer inddeles i hht. WHOs klassifikation, 5.udgave**

5. **De regionale lymfeknuder defineres som (D):**

    - **Tumorer i pelvis og øvre ureter: Ipsilaterale lymfeknuder i nyrehilus, para-aortiske ellerpara-cavale lymfeknuder**

    - **Tumorer i midterste og nedre ureter: Ipsilaterale intrapelvine lymfeknuder**

Diagnostik

6. **Patienter skal henvises til udredning i pakkeforløb ved mindst et af nedenstående kriterier, der giver begrundet mistanke om kræft: (B) (Efter Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i urinvejene")**

    - **Patienter med synligt blod i urinen uden anden åbenbar årsag[1]**

[1]Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulansbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention

- **Ikke synligt blod i urinen hos patienter over 60 år fundet ved udredning af symptomer i form af smerter i blæreregionen og/eller irritative vandladningsgener eller flankesmerter og/eller palpabel udfyldning**
- **Patienter med billeddiagnostisk mistanke om tumor i nyre, nyrebækken, urinleder eller blære ved undersøgelse udført på radiologisk afdeling**
- **Patienter med tidligere tumor i blæren, urinleder eller nyrebækken, der som del af opfølgningsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder**

Patienter, der følges i et fast opfølgningsprogram i henhold til de landsdækkende kliniske retningslinjer på grund af tidligere ikke-invasiv blærekræft (Ta-tumorer), skal ikke henvises til nyt pakkeforløb

Se gennemgang af udredningsforløb og pakkeforløb ved hæmaturi under retningslinjen: " Blærekræft – Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer". Hele kræftpakkedokumentet kan downloades fra sundhedsstyrelsen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

7. **Ved mistanke om uroteltumor i øvre urinveje er der indikation for CT-urografi, alternativt MR-urografi eller MR-hydrografi (C)**
8. **Retrograd/antegrad pyelografi kan ikke anbefales som eneste billedmodalitet (D)**
9. **Urincytologi har lav sensitivitet til detektion af UTUC men kan anvendes som supplement i diagnostik eller hvor ovenstående ikke er muligt (C)**
10. **Tumor i øvre urinveje påvist ved CT-urografi skal verificeres ved skopi i tvivlstilfælde eller hvis lokalbehandling overvejes (D)**
11. **Hydronefrose på billeddiagnostik ved UTUC skal give mistanke om invasiv sygdom (B)**
12. **Er der trods normal billeddiagnostik fortsat stærk mistanke om uroteltumor i øvre urinveje, bør der suppleres med diagnostisk ureteronefroskopi (C)**
13. **Større tumorer skal ikke nødvendigvis biopteres inden nefroureterektomi (B)**
14. **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, hvis skopi af øvre urinveje skønnes indiceret (D)**

15. **Der skal foretages cystoskopi forud for nefroureterektomi for at udelukke blæretumorer (B)**

Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC)

16. **Der bør tilbydes screening med ultralydsscanning, urinstix og urincytologi minimum hvert år fra 35 års alderen hos patienter med MSH2 mutationen ved HNPCC (B)**

17. **Alle patienter med øvre uroteltumorer (UTUC), bør få foretaget analyse for MMR (Mismatch Repair) protein, dvs. immunhistokemisk undersøgelse for MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2 ved 1. gangs UTUC, både invasive og non invasive tumorer, såfremt der er tilstrækkeligt væv (D)**

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

18. **CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer (B)**

19. **MR-urografi eller MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt urinveje) kan være er et alternativ hvis CT-urografi ikke kan gennemføres (B)**

Stadieinddeling af urinvejscancer:

20. **Hvor radikal behandling overvejes bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-skanning af thorax og abdomen med henblik på metastaseudredning (B)**

21. **Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart (D)**

Lokalbehandling af øvre uroteltumorer

22. **Lokalbehandling bør overvejes ved: (B)**

    - **Unifokal noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad**
    - **Bilateral sygdom**
    - **Nyreinsufficiens**

- **Ennyrede patienter**
- **Svær komorbiditet**

23. **Der bør biopteres fra tumor når lokalbehandling overvejes (B)**

Opfølgning:

24. **Endoskopisk kontrol efter lokalbehandling er påkrævet og bør foregå efter følgende princip: (D)**
    - **Lokalbehandlet solitær noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad:**
        - **Cystoureteronefroskopi efter 4-8- 12 regime de første 2 år. Herefter kontrolleres årligt med CT-urografi samt cystoskopi. Afsluttes efter 5 års recidivfrihed.**

25. **Ved lokalrecidiv bør nefroureterektomi overvejes(D)**
    - **Patienter, der er lokalbehandlet af anden årsag, bør have kontrolregime der fastsættes under hensyntagen til komorbiditet og tumorstadie og grad**

Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer

26. **Primær radikal nefroureterektomi (RNU) bør tilbydes til patienter med high grade tumor, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik, hydronefrose og/eller tumor der er for stor til lokalbehandling (B)**

27. **Hele ureter inkl. ureterostie med blærekrave skal fjernes sammen med nyren (B)**

28. **Lymfeknudeexairese kan overvejes ved mistanke om tumorstadium > T2 (B)**

29. **Patienter skal tilbydes perioperativ Mitomycin C efter nefroureterektomi (A)**

Opfølgning

30. **Kontrolcystoskopi anbefales iht 4-8-12 regime i op til 5 år (D)**

31. **Ved invasive tumorer skal suppleres med CT af thorax og abdomen i op til 2 år (4, 12 og 24 måneder) (D)**

32. **Der er ikke indikation for rutinemæssig CT-urografi med henblik på kontrol af kontralaterale system (D)**

Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer

Strålebehandling:

33. **Kan overvejes som palliation ved smerter eller ved betydende hæmaturi som alternativ til coiling (D)**

Perioperativ systemisk onkologisk behandling:

34. **Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt (D)**

35. **Patienter med høj risiko for tilbagefald efter nefroureterektomi (≥ pT3 og/eller N+), frie resektionsrande og PD-L1 positiv tumor bør tilbydes adjuverende Nivolumab (A)**

36. **Adjuverende kemoterapi bør overvejes til højrisikopatienter, der ikke er egnede til adjuverende Nivolumab (A)**

Opfølgning efter adjuverende onkologisk behandling:

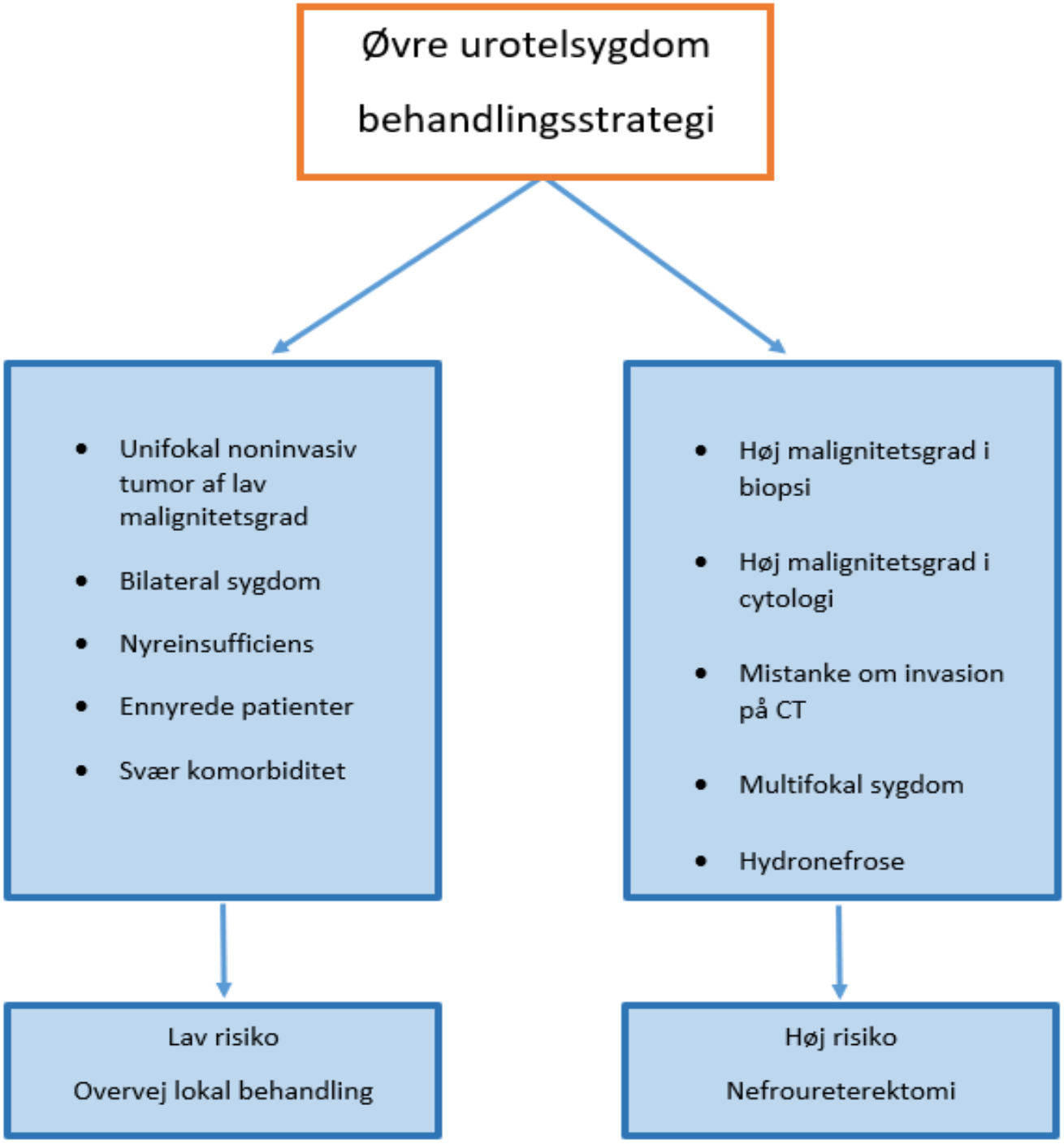
37. **CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter årligt indtil 3 år efter operationen. Bør følge 4-8-12 regime for cystoskopi i op til 5 år (D)**

Systemisk onkologisk behandling ved inoperabel eller metastatisk sygdom:

38. **Patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom skal behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer, se behandlingsalgoritme (fremgår af figur nedenfor) (B)**

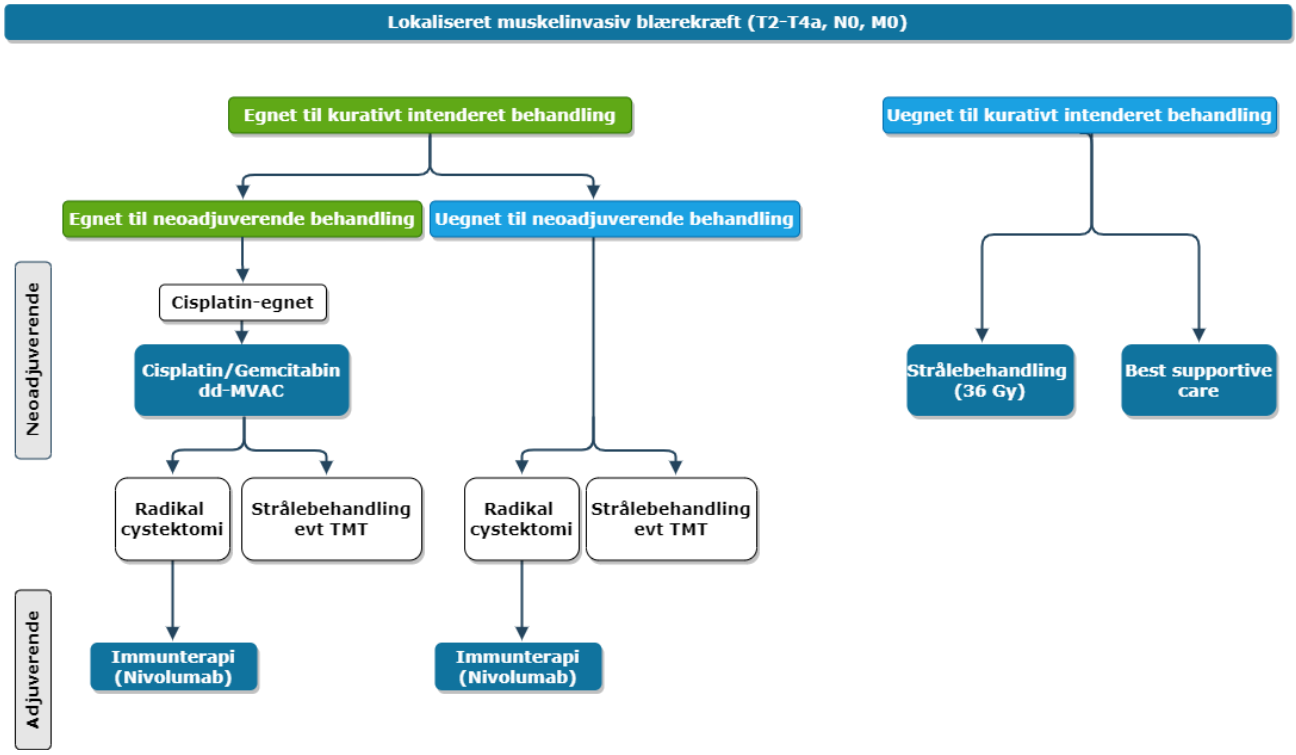
39. **Patienter uden fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (lokalavanceret inoperabel), som efter onkologisk behandling har billeddiagnostisk komplet respons svt metastaser, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (nefroureterektomi) (D)**

Behandlingsalgoritme

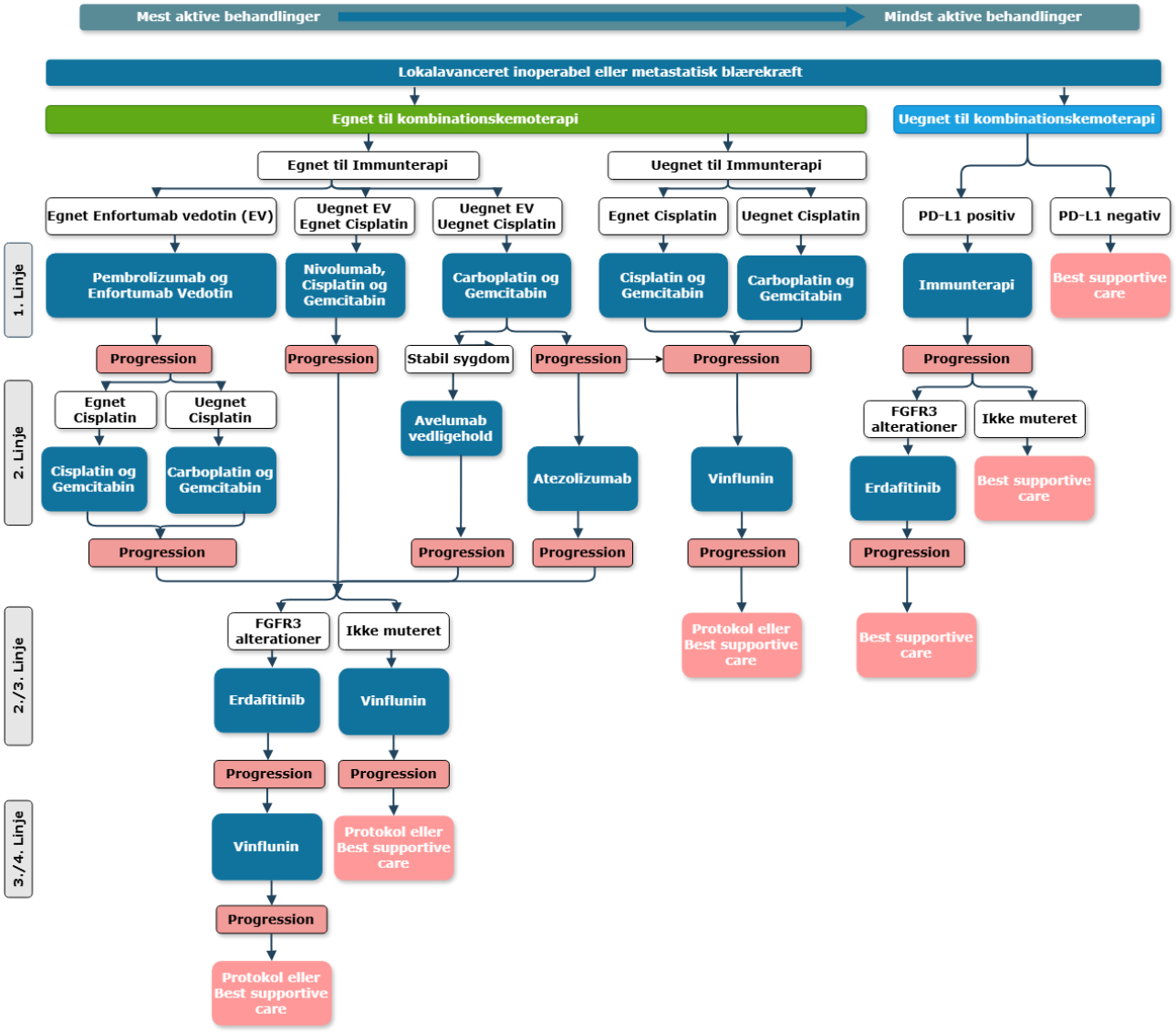


Flowchart for behandling

Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling af muskelinvasiv urotelialt karcinom i blæren:



Figur: Behandlingsalgoritme for onkologisk behandling af lokalavanceret inoperabel eller metastatisk urotelialt karcinom i blæren:



2. Introduktion

Der diagnosticeres omkring 150 nye patienter med tumorer i øvre urinveje (nyrepelvis og ureter) om året i Danmark. Ca. 2/3 af disse tumorer er lokaliseret i nyrepelvis og ca. 1/3 i ureter (1). Omkring 65 % af alle patienter er mænd (1). Ud af det samlede antal nydiagnosticerede patienter med uroteliale tumorer udgør tumor i de øvre urinveje under 10%. 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 og radikalbehandles primært. Således er invasive tumorer beskrevet i omkring 60% af alle tumorer i øvre urinveje mod kun ca. 50% af tumorer i urinblæren (2-4). Tumorer i øvre urinveje medfører typisk til radikal behandling på et tidligere stadie 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 beskrevet i op til 50 % af tilfældene (5-9).

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 (cigaretrygning, kronisk inflammation, eksponering for benzenderivater og aromatiske aminer), mens enkelte er specifikt forbundet med udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje uden at udgøre en kendt risikofaktor for blæretumorer (fenacetin og cyklofosfamid) (10-12). Ved HNPCC og ved Balkan nefritis er der ligeledes 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-syre (13). Dette kraftigt potente carcinogen kan også forekomme i kinesiske urteblandinger og naturmedicin (14, 15).

Symptomatiske patienter har typisk lokalsymptomer i form af hæmaturi, flankesmerter eller palpabel udfyldning pga. hydronefrose grundet obstruerende uretertumor. Almensymptomer med træthed, vægttab og anæmi er sjældnere og er ofte associeret med metastatisk sygdom og dårlig prognose (16-18).
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 urinveje (17).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.
Det specifikke formål med denne retningslinje er, at skabe et arbejdsredskab som kan benyttes i den kliniske hverdag i forbindelse med behandlingen af uroteliale tumorer i øvre urinveje, herunder lokalbehandling, radikal kirurgisk behandling, onkologisk behandling og opfølgning efter behandling.

Patientgruppe

Diagnosekode i Landspatientregistret: ICD-10 koder:

- DD096B: Non-invasiv tumor i nyrebækken (Ta)
- DD096C: Non-invasiv tumor i ureter (Ta)
- DD091B: CIS i nyrebækken

- DD091C: CIS i ureter
- DC65.9: C. pelvis renis
- DC66.9: C. ureteris

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.
For denne specifikke retningslinje er dette i særdeleshed læger, der har en rolle i udredningen, diagnostikken og behandlingen af uroteliale tumorer. Dette værende alment praktiserende læger, hospitalslæger på urinvejskirurgiske, patologiske og billeddiagnostiske, nuklearmedicinske og onkologiske afdelinger.

3. Grundlag

Anmeldelsespligt

1. **Tumorer udgående fra øvre urinveje er anmeldelsespligtige til Cancerregistret. Hos patienter med tidligere urotel cancer kodes tumor som recidiv (D)**

2. **Erhvervsmæssig sammenhæng med uroteliale tumorer er anmeldelsespligtig til Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (www.aes.dk) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger ikke en egentlig gennemgang af litteratur og evidens da ovenstående anbefalinger udelukkende bygger på lovtekst.

Patientværdier og – præferencer

Ovenstående anbefalinger vedrørende anmeldelsespligt er reguleret via lov. Der er derfor ikke taget hensyn til patientværdier eller præferencer.

Rationale

Landspatientregisteret (LPR):

Jvf "Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v." af 23. januar 2004 er diagnosekoderne DC64* - DC68* anmeldelsespligtige i LPR. Dermed er tumorer udgående fra øvre urinveje anmeldelsespligtige.

Principper for og krav til indberetningen ved anmeldelsespligtige kræftsygdomme er nøje beskrevet i *Indberetning af cancer - Sundhedsdatastyrelsen*

Arbejdsmarkedets erhvervssikring:

Alle læger har pligt til at anmelde sygdomme, som kan skyldes patientens arbejde. Det er vigtigt at vide, at pligten til at anmelde indtræder allerede, når man som læge vurderer, at en sygdom muligvis er arbejdsbetinget.

Det er ikke et krav for at anmelde, at sygdommen står på fortegnelsen over erhvervssygdomme – eller at betingelserne for at anerkende den enkelte sygdom er opfyldt.

Sygdommen skal anmeldes, uanset om den tilskadekomne har givet samtykke. Tilskadekomne kan på et hvilket som helst tidspunkt under sagens behandling bede Arbejdsmarkedets Erhvervssikring om ikke at behandle sagen videre.

Bemærkninger og overvejelser

Se mulige hjemmesider til brug ved anmeldelsespligt i bilag 3.

Tumorbeskrivelse

3. T-Stadie (D):

- **Tumors udbredelse klassificeres i henhold til 8. udgave af TNM klassifikationen fra Union for International Cancer Control (UICC) fra 2016 (bilag 4).**

4. Tumorgrad og klassifikation (D):

- **Uroteliale tumorer inddeles i hht. WHOs klassifikation, 5.udgave**

5. De regionale lymfeknuder defineres som (D):

- **Tumorer i pelvis og øvre ureter: Ipsilaterale lymfeknuder i nyrehilus, para-aortiske ellerpara-cavale lymfeknuder**
- **Tumorer i midterste og nedre ureter: Ipsilaterale intrapelvine lymfeknuder**

Ovenstående vedr. T-stadie og klassifikation fremgår også af den danske kodevejledning:

https://www.patobank.dk/wp-content/uploads/2019/10/B._Blaerecancer-2.pdf

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedr. tumorbeskrivelse bygger på en systematisk klassifikation af sygdomme (TNM) (19) [5] og en WHO godkendt ekspert klassifikation/subklassifikation af uroteliale tumorer (20) [5]. En decideret litteraturgennemgang giver således ikke mening i dette afsnit.

Patientværdier og – præferencer

Patientværdier og –præferencer er ikke relevante i disse anbefalinger vedr. tumorbeskrivelse.

Rationale

Tumorer i øvre urinveje, såvel benigne som maligne, adskiller sig histologisk ikke fra tumorer i blæren og klassificeres på fuldstændig samme vis efter WHO´s klassifikation (link til blæreretningslinje)

Diagnostik

6. **Patienter skal henvises til udredning i pakkeforløb ved mindst et af nedenstående kriterier, der giver begrundet mistanke om kræft: (B) (Efter Sundhedsstyrelsens "Pakkeforløb for kræft i urinvejene")**

    - **Patienter med synligt blod i urinen uden anden åbenbar årsag[1]**

        [1]Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulansbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention

    - **Ikke synligt blod i urinen hos patienter over 60 år fundet ved udredning af symptomer i form af smerter i blæreregionen og/eller irritative vandladningsgener eller flankesmerter og/eller palpabel udfyldning**

    - **Patienter med billeddiagnostisk mistanke om tumor i nyre, nyrebækken, urinleder eller blære ved undersøgelse udført på radiologisk afdeling**

    - **Patienter med tidligere tumor i blæren, urinleder eller nyrebækken, der som del af opfølgningsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder**

Patienter, der følges i et fast opfølgningsprogram i henhold til de landsdækkende kliniske retningslinjer på grund af tidligere ikke-invasiv blærekræft (Ta-tumorer), skal ikke henvises til nyt pakkeforløb

Se gennemgang af udredningsforløb og pakkeforløb ved hæmaturi under retningslinjen: "Blærekræft – Udredning, behandling og opfølgning af blæretumorer". Hele kræftpakkedokumentet kan downloades fra sundhedsstyrelsen på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

7. **Ved mistanke om uroteltumor i øvre urinveje er der indikation for CT-urografi, alternativt MR-urografi eller MR-hydrografi (C)**

8. **Retrograd/antegrad pyelografi kan ikke anbefales som eneste billedmodalitet (D)**

9. **Urincytologi har lav sensitivitet til detektion af UTUC men kan anvendes som supplement i diagnostik eller hvor ovenstående ikke er muligt (C)**

10. **Tumor i øvre urinveje påvist ved CT-urografi skal verificeres ved skopi i tvivlstilfælde eller hvis lokalbehandling overvejes (D)**

11. **Hydronefrose på billeddiagnostik ved UTUC skal give mistanke om invasiv sygdom. (B)**

12. **Er der trods normal billeddiagnostik fortsat stærk mistanke om uroteltumor i øvre urinveje, bør der suppleres med diagnostisk ureteronefroskopi (C)**

13. **Større tumorer skal ikke nødvendigvis biopteres inden nefroureterektomi (B)**

14. **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, hvis skopi af øvre urinveje skønnes indiceret (D)**

15. **Der skal foretages cystoskopi forud for nefroureterektomi for at udelukke blæretumorer (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Generelt er forskningen i øvre uroteltumorer langt mere sparsom end for blærecancer, idet sygdommen er sjældent forekommende. Evidensniveauet for optimal udredning er derfor lavere end for blærecancer.

Anvendelse af pyelografi som alternativ til CT urografi

Retrograd pyelografi kan påvise kontrastudsparinger i øvre urinveje, men der er ikke fundet evidens angående anvendeligheden til detektion af UTUC. Pyelografi som eneste diagnostisk metode ved mistanke om UTUC anbefales derfor ikke [5].

Anvendelse af cytologi i diagnostik af UTUC

Flere studier viser at urincytologi ikke er en sensitiv metode til detektion af UTUC. Herunder refereres 3 større, nyere studier.

Et multicenter studie fra USA af 326 patienter med præparater fra nefrouretektomi eller ureterresektion samt tilgængeligt resultat fra urincytologi viste at sensitivitet af urincytologi for UTUC var ca. 60%. For subgruppen af 168 personer hvor der forelå selektiv urinopsamling fra øvre urinveje, var sensitiviteten ca. 70% (21) [3b]. Dette bekræftes i et senere studie fra Tyskland, som inkluderede 682 patienter med mistænkt UTUC, hvoraf man fandt isoleret UTUC hos 59 patienter. Her var sensitivitet for urincytologi ligeledes 60% og for selektivt opsamlet urin (de fleste ureteroskopisk opsamlet) 75% (22) [3b]. Et single-center prospektivt svensk studie af 45 patienter som endte med at blive nefroureterektomerede, tyder på at urincytologi opsamlet skopisk ved gentagne skylninger af øvre urinveje med mindst 75 mL saltvand, gav en sensitivitet på ca. 90%, hvilket var sammenligneligt med sensitivitet for biopsi i det studie (23) [2b].

Verificering med skopi ved mistanke om UTUC på billeddiagnostik, samt ved fortsat mistanke om UTUC trods normal billeddiagnostik

Da sensitiviteten på CT urografi eller MR ikke er 100% (se afsnittet herunder vedr. billeddiagnostik), kan UTUC ikke helt udelukkes ved disse undersøgelser. Der er ikke fundet studier, der kan vise effekt af efterfølgende skopi ved negativ CT eller MR på overlevelse eller andre relevante kliniske endpoints [5].

Hydronefrose skal give mistanke om invasiv sygdom

Der refereres her et enkelt stort multicenter studie af 469 patienter med UTUC, hvor man undersøgte tilstedeværelse af præoperativ hydronefrose i relation til patologiske outcomes fra nefroureterektomi eller ureterresektion (24)[2b]. Her fandtes at hydronefrose var en uafhængig risikofaktor for stadium T2 eller derover (HR 7.4, P < 0.001), lokalavanceret sygdom (HR 5.5, P < 0.001), and høj malignitetsgrad i præparatet (HR 1.6, P = 0.03).

Skopi af øvre urinveje før TURB hvis der er mistanke om både UTUC og blæretumor
Denne anbefaling er baseret genelle onkologiske principper om at undgår spredning af tumor, og der er ikke fundet studier der kan understøtte dette [5]. Se rationale.

Cystoskopi før nefroureterektomi
Der refereres her et nyere dansk retrospektivt studie som inkluderede 1893 patienter som gennemgik radikal nefroureterektomi mellem 2004 og 2017 (25) [2b]. Her fandtes samtidig blæretumor hos 11%, hvilket stemmer overens med fund i andre lignende studier internationalt.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke fundet studier, der afdækker patientpræferencer ved udredning. Det må dog formodes ud fra klinisk erfaring at de fleste patienter vil ønske non-invasiv udredning hvis muligt. Ligeledes må det ud fra klinisk erfaring formodes, at lang de fleste patienter vil være interesserede i en sikker diagnostisk metode til afklaring af tumorgrad og -stadie for at undgå under- og overbehandling.

Rationale

Mistanke om uroteltumor i øvre urinveje; calyx-pelvis og ureter, udløser indikation for CT-urografi, alternativt MR billeddiagnostik (se rationale under billeddiagnostik). Pyelografi kan ikke anbefales som eneste billeddiagnostiske modalitet for at udelukke UTUC, da sensitivitet og specificitet ikke kendes. Fund af hydronefrose er i flere retrospektive studier forbundet med en stærkt øget risiko for high grade og/eller invasiv sygdom.

Større tumorer, der ikke kan behandles endoskopisk, afgiver indikation for nefroureterektomi og skal ikke nødvendigvis biopteres. Endoskopiske biopsier har en høj korrelation til den endelige histologiske gradering, men har tendens til at undervurdere tumorstadiet (26, 27).
Flere retrospektive og prospektive studier har slået fast, at cytologisk undersøgelse af blæreurin ikke kan anvendes i diagnostikken af øvre uroteltumorer pga. lav sensitivitet. Cytologisk undersøgelse af selektivt opsamlet urin fra øvre urinveje har ligeledes lav sensitivitet, men en højere specificitet. Det ene studie, der viste 90% sensitivitet af selektivt opsamlet urin fra gentagne skylninger af øvre urinveje (23), var begrænset af at kun patienter som endte med nefroureterektomi blev inkluderet, så resultaterne kan ikke ekstrapoleres til patienter med mindre tumorer, hvor lokalbehandling var mulig. Cytologisk undersøgelse af selektivt opsamlet urin kan derfor ikke anbefales, medmindre det ikke er muligt at foretage endoskopisk vurdering.
Der anbefales cystoskopi inden nefroureterektomi, idet der hos de ca. 10 % af patienter med samtidig blæretumor vil være indikation for resektion af denne (level 1a pga SRs om behandling af blæretumorer). Samtidig blæretumor vil give risiko for tumorspild under operationen, og risiko for progression af blæretumor

hvis behandling afventes. Der er dog fundet ikke undersøgelser, der kan belyse risiko for tumorspild eller progression i denne sammenhæng.
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 (28, 29). 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.

Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC)

16. Der bør tilbydes screening med ultralydsscanning, urinstix og urincytologi minimum hvert år fra 35 års alderen hos patienter med MSH2 mutationen ved HNPCC (B)

17. Alle patienter med øvre uroteltumorer (UTUC), bør få foretaget analyse for MMR (Mismatch Repair) protein, dvs. immunhistokemisk undersøgelse for MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2 ved følgende: 1. gangs UTUC, både invasive og non invasive tumorer, såfremt der er tilstrækkeligt væv (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Der findes flere små studier, som alt overvejende er små patientserier, hvor kompletheden ikke er klar og således ikke kan bruges generelt til at udtale sig om sammenhæng mellem HNPCC og evt øget risiko for øvre uroteltumor. Bedste studier på området er større registerstudier, der laver en generel risikovurdering for udvikling af tumorer i urinvejene med korrelation til enkelte typer mutation.
Watson et al fandt således, at for mænd med MSH2 mutationen gælder, at livstidsrisikoen for udvikling af øvre uroteltumor op mod 28% mens den ikke synes at være væsentligt forøget ved øvrige mutationer (30) [2c].
Herudover kan fremhæves et dansk studie vedr relevans af anvendelse af urincytologi (31) [2c].
Studiet gennemgik i alt 3411 slægtninge fra HNPCC-familier (n = 263) eller familier, der opfyldte Amsterdam-kriterierne I eller II (n = 426) eller der var mistanke om HNPCC (n = 288). Forfatterne indsamlede resultater af urincytologi fra Dansk Patologidatabase. Sensitiviteten for urincytologi var 29% ved diagnosticering af asymptomatiske tumorer. Den tilsvarende specificitet var 96%. Elleve ud af de 14 tumorer blev diagnosticeret i MSH2-familier.
Selvom abdominal ultralyd er blevet anbefalet som et muligt screeningsværktøj i HNPCC, er der ingen studier vedr den kliniske relevans.
Der henvises i øvrigt til litteraturgennemgang og anbefalinger som det fremgår af:

Arvelig disposition for kolorektalcancer, Lynch syndrom, FCC og let øget risiko – Udredning, behandling og screeningsprogrammer - DMCG

Patientværdier og – præferencer

Fra et patientperspektiv er det relevant at tilbyde relevant screening ved patienter med øget risiko for øvre uroteltumor mens det bør undgås ved øvrige patienter, der ikke har øget risiko i fht. baggrundsbefolkningen. Dette for ikke at sygeliggøre unødigt mange personer. Samtidig er det væsentligt at tilbyde mindst muligt invasive undersøgelsesmetode, der stadig giver en vis sikkerhed for en høj sensitivitet.

Rationale

Risiko for udvikling af urotelial cancer er forøget i enkelte familier med hereditær non-polypøs coloncancer (HNPCC) også kaldet Lynch syndromet. Selv om livstidsrisikoen for malignitet i urotelet i øvre urinveje er større ved MSH2 mutationen, så er risikoen for malignitet i urinblæren ikke øget ved syndromet som helhed og heller ikke beskrevet ved enkelte mutationer (30, 32-34).
På grund af den øgede risiko for uroteltumorer 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 internationale konsensusrapport for opfølgning af familier med Lynch syndrom med kendt MSH2 mutation anbefaler ultralydsscanning, urinstix samt urincytologi hvert år fra 30-35 års alderen (35). Opfølgning af personer uden MSH2 mutation anbefales ikke rutinemæssigt.
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.
Alle patienter med øvre uroteltumorer (UTUC), bør på egnet histologisk tumormateriale få foretaget analyse for MMR (Mismatch Repair) protein, dvs. immunhistokemisk undersøgelse for MLH1, MSH2, MSH6 og PMS2. Disse er rutineundersøgelser på alle patologiafdelinger. Undersøgelsen bør foretages på alle 1. gangs UTUC, både invasive og non invasive tumorer, såfremt der er tilstrækkeligt væv, idet noget ureteroskopisk biopsimateriale kan være for sparsomt hertil.

Bemærkninger og overvejelser

Patienter med kendt HNPCC er registreret i et nationalt register, og man bør overveje at samkøre alle relevante screeningsprogrammer fra centralt hold for at ensarte arbejdsgange og undgå unødvendige ekstra kontrolforløb.
Der henvises til nationale gældende retningslinjer for patienter med Lynch syndrom:
Arvelig disposition for kolorektalcancer, Lynch syndrom, FCC og let øget risiko – Udredning, behandling og screeningsprogrammer - DMCG

Billeddiagnostik

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

18. CT-urografi bør foretages hos patienter hvor der mistænkes nyre- eller urinvejscancer (B)

19. MR-urografi eller MR-hydrografi suppleret med diffusionsvægtet MR af nyrer (og evt urinveje) kan være er et alternativ hvis CT-urografi ikke kan gennemføres (B)

Stadieinddeling af urinvejscancer:

20. Hvor radikal behandling overvejes bør patienten få foretaget FDG-PET/CT-skanning af thorax og abdomen med henblik på metastaseudredning (B)

21. Stadieinddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

I 2008 er lavet et retrospektivt studie med journalgennemgang af 2600 patienter, som enten er i hæmaturiudredning eller i kontrolforløb for kendt uroteial sygdom og som fik foretaget CT-urografi (36) [2b]. Undersøgelsen koncentrerer sig om blærecancer og sammenligner med cystoskopi. For CT-urografi viser undersøgelsen sensitivitet på 79%, specificitet på 94%, accuracy er 91%, den positive prædiktive værdi 75% og negative prædiktive værdi 95%. De samme tal for cystoskopi er hhv. 95%, 92%, 93%, 72% og 99%.

En ny metaanalyse fra år 2019 undersøger primære datakilder fra PubMed og viser sensitivitet og specificitet for MR og CT i udredningen af blærecancer (37) [2a]. Den poolede sensitivitet for CT er 46-86,7 % og specificitet 77,8 – 100 % for MR er disse tal 78,2-87,5 % og 77,8 – 93, 3 %. Således findes tilsvarende værdier for CT-urografi og MR scanning. Den anførte specificitet og sensitivitet for MR vedrører alene billeddiagnostisk stadieinddeling af blærecancer, som ikke rekommanderes i disse retningsliner.

Stadieinddeling af urinvejscancer:

Værdien af FDG-PET/CT i udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje er dårligt belyst og litteraturen er sparsom. Nedenfor er gennemgået de tre studier som er fundet af størst relevans og hvor der er kigget på udredningen af metastaser i forbindelse med billeddiagnostisk stadieinddeling af tumorer i øvre urinveje.
Det største studie af primær lymfeknudemetastasering er et internationalt multicenter studie fra 2019 af 117 patienter, som i løbet af en 10-års periode fik lavet FDG-PET-CT skanning før operation for tumor i øvre urinveje (primær tumor) (38) [2c]. 62 af disse patienter fik lavet (ikke standardiseret) lymfeknudedissektion. 17 af de 62 patienter havde histologisk verificerbare metastaser. For de resterende patienter var der ingen ”reference standard”. FDG-PET-CT skanning fandt metastasesuspekte lymfeknuder hos 21 patienter; 14 blev histologisk verificerede, 7 var falsk positive. FDG-PET-CT rejste ikke mistanke om lymfeknudemetastaser hos 41 patienter, hvor tre dog havde metastaser ved histologi. Sensitivitet, specificitet og akkuratesse var 82%, 84% og 84%. Negativ og positiv prædiktiv værdi af FDG PET-CT for lymfeknudemetastaser var 92% og 67%. Patienterne blev fulgt op med median follow-up tid på 30 måneder. Det viste sig, at den mediane recidiv fri

overlevelse var dårligere for patienter metastasesuspekte lymfeknuder på FDG-PET-CT skanning end for patienter uden metastasesuspekte lymfeknuder (16 vs 36 måneder).

Et mindre prospektivt studie af 47 patienter med primær tumor i øvre urinveje og 9 patienter mistænkt for recidiv af øvre urinvejscancer er publiceret i 2016 (39) [2b]. Efter FDG PET blev patienterne delt i grupper: 30 patienter blev umiddelbart opereret, 9 patienter fik neoadjuverende kemoterapi før operation, 14 patienter fik palliativ behandling, 2 fik lavet transurethral ureterektomi og en patient blev fulgt uden behandling. I gruppen af opererede patienter (n=39) fik 32 lavet lymfeknude dissektion. Reference standarden, som var histopatologi og/eller serielle CT-skanninger, fandt 142 metastaser hos de 56 patienter (127 diagnosticeret vha serielle CT-skanninger og 15 vha histopatologi). 121 af de 142 metastaser blev korrekt diagnosticerede med FDG-PET. CT var falsk negativ i 50 af 121 metastaser (36 lymfeknuder, 12 knoglemetastaser, 1 lungemetastase og 1 peritoneal metastase). PET havde bedre sensitivitet for lymfeknude- og knoglemetastaser sammenlignet med CT-skanning (hhv 85% vs 50% og 81% vs 6%). I den gruppe, som fik lavet nefroureterektomi og lymfeknudedissektion uden at have fået neoadjuverende kemoterapi (n=24) var der 5 histologisk verificerede lymfeknudemetastaser. Både FDG-PET og CT havde lav sensitivitet (40% vs 0%), PET havde lidt bedre specificitet end CT (99% vs 96%). I den patient-baserede analyse havde 22/56 patienter metastatisk sygdom. PET diagnosticerede 21/22 (CT missede 3 patienter med lymfeknudemetastaser). Der var ikke signifikant forskel på patientbaseret sensitivitet, specificitet eller akkuratesse for PET og CT (95%, 91% og 93% for PET og 82%, 85% og 84% for CT). FDG-PET ændrede behandlingsplanen hos 11/56 patienter.

I et retrospektivt studie af 48 patienter, hvoraf en gruppe på 28 fik lymfeknudedissektion, havde 5 patienter metastasesuspekte lymfeknuder på FDG-PET skanningen (40) [2b]. Hos tre patienter kunne dette konfirmeres histopatologisk. I dette studie blev der ikke beskrevet fjernmetastaser.

Patientværdier og – præferencer

Der er ikke udført undersøgelser om patientpræferencer for CT-, MR- eller FDG-PET/CT på patienter med uroteliale tumorer. I 2018 er publiceret en opgørelse fra Herlev Hospital hvor forskellige billeddiagnostiske undersøgelser, herunder NaF-PET/CT og whole-body MRI, er sammenlignet mhp. patienttilfredshed hos prostatapatienter (41). NaF-PET/CT og FDG-PET/CT er meget sammenlignelige i denne sammenhæng. Alle undersøgelsesmetoderne var vel accepteret hos patienterne, men flest patienter foretrak NaF-PET/CT.

Rationale

<u>Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):</u>

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 (42, 43).

CT-urografi er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer (36) og anbefales derfor som led i påvisningen af urinvejscancer svarende til øvre urinveje. (cystoskopi er den anbefalede undersøgelse med henblik på påvisning af sygdom i blæren).

Hvis CT-urografi ikke kan gennemføres, er MR-urografi et alternativ (37). 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.

Pga den fysiologiske udskillelse af FDG i urinen er FDG-PET ikke velegnet til at diagnosticere tumor i blæren (T-stadie).

Stadieinddeling af urinvejscancer:
Som det fremgå af litteraturgennemgangen ovenfor, findes der ikke meget direkte litteratur på betydningen af FDG-PET/CT i udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje. Der er dog vist fornuftige værdier af sensitivitet og specificitet ved FDG PET/CT (40, 44), ligesom det tyder på, at patienter med FDG PET/CT positive fund forud for opperation har dårligere recidivfri overlevelse i forhold til de patienter som ikke har metastasesuspekte lymfeknuder ved FDG PET/CT før opperationen (39). Som for blærecancer anbefales FDG PET/CT før større kirurgisk indgreb.

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

Bemærkninger og overvejelser

Et overblik over billeddiagnostiske undersøgelser ved øvre uroteltumorer kan ses i bilag 5.

Lokalbehandling af øvre uroteltumorer

22. Lokalbehandling bør overvejes ved: (B)

- **Unifokal noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad**
- **Bilateral sygdom**
- **Nyreinsufficiens**
- **Ennyrede patienter**
- **Svær komorbiditet**

23. Der bør biopteres fra tumor når lokalbehandling overvejes (B)

Opfølgning:

24. Endoskopisk kontrol efter lokalbehandling er påkrævet og bør foregå efter følgende princip: (D)

- **Lokalbehandlet solitær noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad:**

- **Cystoureteronefroskopi efter 4-8- 12 regime de første 2 år. Herefter kontrolleres årligt med CT-urografi samt cystoskopi. Afsluttes efter 5 års recidivfrihed.**

25. Ved lokalrecidiv bør nefroureterektomi overvejes(D)

- **Patienter, der er lokalbehandlet af anden årsag, bør have kontrolregime der fastsættes under hensyntagen til komorbiditet og tumorstadie og grad**

Litteratur og evidensgennemgang

Lokalbehandling:

Et systematisk review fra 2016, inkluderede 22 ikke-randomiserede komparative retrospektive studier, hvor der blev kigget på nyrebesparende kirurgi (lokalbehandling) versus radikal nefroureterektomi (45) [3a].
Syv studier sammenlignede lokalbehandlinger generelt med nefroureterektomi. Her blev der ikke fundet signifikant forskel ift 5-10 års CSS mellem lokalbehandling (n=547) og nefroureterektomi (n=1376). Rater for salvage nefroureterektomi var mellem 18,6% og 35,5% med median tid til nefroureterektomi mellem 10,3 og 22 måneder.
Ti studier sammenlignede lokal resektion af ureter (n=586) med nefroureterektomi (n=3692). Her blev der ikke fundet signifikant forskel ift 5 års CSS. Rater for salvage nefroureterektomi var mellem 4,1% og 7%, med median tid til nefroureterektomi mellem 33,3 og 54 måneder.
Fem studier sammenlignede ureteroskopisk strategi (n=162) med nefroureterektomi (n=367). Her er der heller ikke fundet signifikant forskel ift 5-10 års CSS. Til gengæld, ved subgruppe analyse hvor man kiggede på malignitetsgrad, er der fundet højere CSM i de patienter som blev behandlet endoskopisk for high-grade tumorer. På den anden side var OS signifikant højere for de patienter som gennemgik nefroureterektomi, også dem med low-grade tumorer. Rater for salvage nefroureterektomi var mellem 16,7% for low-grade og 28,6% for high-grade.
To studier sammenlignede perkutan strategi (n=66) med nefroureterektomi (n=114). Det ene studie viste ingen signifikant forskel ift 5 års CSS-, men den anden studie viste kortere tid til cancer specifik død, især for patienter med high-grade tumorer. Rater for salvage nefroureterektomi var mellem 5% og 25%.
Resultaterne tyder på at der ikke er forskel ift CSS mellem lokal ureterresektion og nefroureterektomi, hvoraf kun patienter med low-grade og ikke invasive tumorer kan have det samme CSS ved uereteroskopisk elller perkutan strategier sammenlignet med nefroureterektomi, på trods af den øget risiko for lokal recidiv ved de endoskopiske strategier.
Dette systematisk review er svækket af, at data fra de forskellige studier generelt ikke var ordentligt rapporteret, desuden er der selection bias med fordel for nyrebevarende kirurgi.

En retrospektiv opgørelse med 353 patienter som gennemgik enten endoskopisk behandling (n=151) eller nefroureterektomi (n=302) blev publiseret i 2016 (46) [3b]. Overlevelse blev estimeret ved Kaplan-Meier kurver. Ved 24 måneders follow-up var OS og CSS fortsat lignende for både endoskopisk behandling og nefroureterektomi, men efter 24 måneder afviger kurvene signifikant til fordel for radikal kirurgi (p <0,01 for OS

og p=0,02 for CSS). Efter kontrol for potentielle confounding variables, var endoskopisk behandling signifkant og uafhængig prædiktor for overall mortality og UTUC mortality (HR 1,6 95% CI1,3-2,2 for OS; HR 2,1 95% CI 1,0-4,1 for CSS).
Hos de patienter, som blev initialt behandlet endoskopisk og senere fik salvage nefroureterktomi (53% af dem i endoskopisk gruppe), var median tid til nefroureterektomi 8,8 måneder fra diagnosen. På trods af at der ikke er forskel ift OS sammenlignet med patienter der gennemgik upfront nefroureterektomi, var deres CSS signifikant lavere (p<0,02).
Når man sammenligner de patienter der fik udelukkende endoskopisk behandling med de patienter som fik initialt endoskopisk behandling med efterfølgende salvage nefroureterektomi, havde dem der udelukkende fik endoskopisk behandling signifikant lavere OS (p <0,02), men uden forskel ift CSS.
Studiet er begrænset af sit retrospektive design. Der mangler information om initial biopsi, samt stor heterogenitet i endoskopi gruppen. Desuden inkluderer databasen ikke patienter under 65 år.
Dette studie tyder på, at den dårligere overlevelse ved endoskopiske behandlinger skal afvejes mod komorbiditeterne.

I 2012 publicerede Cutress et al. et retrospektiv case series af 73 patienter fra samme institution (47) [4]. Patienterne gennemgik endoskopisk behandling for ØUT, hvoraf 81% (n=59) gennemgik ureteroskopi og 14% (n=10) gennemgik perkutan resektion. Median follow-up 54 måneder. Recidivrate 68,5%. Intravesikal recidivrate 42,5%. Salvage nefroureterektomi hos 19%. 5 års OS og CSS henholdsvis 69,7 % og 88,9%. 10 års OS og CSS henholdsvis 40,3% og 77,4%.
På trods af den høje recidiv rate i den ipsilaterale nyre/ureter, anbefaler dette studie endoskospisk behandling af selekterede patienter (solitære low-grade tumorer), givet den gode CSS kombineret med den lave salvage nefroureterektomi rate. Styrken i dette studie er, at det er en af de største cohorter med lang follow-up. Desuden, der var en høj histologisk bekræftelse 80,8% af patienterne.

I 2012 er offentliggjort et systematisk review med 56 studier, hvor der blev kigget på ureteroskopisk eller perkutan behandling af ØUT (48) [3a-]. Alle enten case series eller ikke-randomiserede komparative studier. OS ved follow-up på 37 måneder var 72% for ureteroskopisk strategi og 79% for perkutan strategi. CSS for ureteroskopisk strategi og perkutan strategi var hhv 91% og 89% ved follow up 37 måneder, med trend som var afhængig af malignitetsgraden. Behandlingsvigt (progression, nefroureterktomi eller DSM) var 24% for ureteroskopisk strategi og 32% for perkutan strategi.
Dette review er svækket af kvaliteten af de studier der blev inkluderet, med stor selektion bias, stor heterogenitet blandt grupperne, inkonsistent histologisk bekræftelse preoperativt, samt begrænset opfølgning på gennemsnitligt 3 år.

I 2010 er publiceret en retrospektiv case serie med 35 patienter behandlet med fleksibel ureteronefroskopi mellem 2003 og 2007, den mediane opfølgningstid var 30 måneder (49) [4]. 60% af patienterne havde recidiv. Median tid til recidiv var 10 måneder. 11% fik foretaget nefroureterektomi. 3-års DSS var 100%. Denne undersøgelse er begrænset af den korte opfølgning, histologiske bekræftelse i kun 67% af tilfældene.
Dette studie tyder på, at fleksibel ureteronefroskopi kan anvendes ved selekterede patienter. Givet den høje recidivrate ved denne strategi anbefales tæt endoskopisk opfølgning.
Perkutan adgang ved lokalbehandling:

Den perkutane adgang er undersøgt i en retrospektiv opgørelse med 24 patienter som gennemgik perkutan resektion af tumorer i calyceal systemet og nyrepelvis med median follow-up på 62 måneder (range: 18-188) (50)[4]. 33,3% havde lokal recidiv, median tid til recidiv var 17 måneder. 2 patienter (8%) fik gentaget proceduren grundet inkomplet ablation. 5 patienter (21%) gennemgik nefroureterektomi. 5 års CSS og Tumor-free survival var hhv 79,5% og 68%. Ingen data om tumor seeding. Tumor stadie samt malignitetsgrad var prædiktive faktorer for TFS og CSS.
Denne undersøgelse er begrænset af sit retrospektive design uden kontrol, men tyder på at den perkutane adgang kan være et alternativ til nefroureterektomi i selekterede patienter med tumorer i nyrepelvis og calyces, men især dem i nedre calyces. Alle disse patienter kræver tæt opfølgning.

Patientværdier og – præferencer

Det vil være væsentligt at holde den onkologiske effekt af behandlingen op mod konsekvenserne af behandlingsvalg, og den heraf følgende livskvalitet hos patienterne. Hvis et tilfredsstillende onkologisk resultat kan opnås ved lokalbehandling skal patienten afveje fordele ved den nyrebevarende tilgang mod regelmæssige kontroller og eventuel behandling af recidiver. Hvis patienten er funktionel ennyret skal lokalbehandling og efterfølgende kontroller holdes op mod livslang dialysebehandling ved nefroureterektomi. Behandlingsvalgets påvirkning af livskvalitet er dårligt belyst, og det er vigtigt at patienten involveres aktivt i valget ud fra informationer om onkologiske konsekvenser (livslang risiko for recidiv og progression) og forskellen i livsbetingelser.

Rationale

Lokalbehandling:
Studier tyder på at der ikke er forskel ift CSS mellem lokal behandlinger og nefroureterektomi hos udvalgte patienter (45, 47), og udviklingen i de endo-urologiske teknikker, herunder brugen af laser, gør dermed den konservative behandling til et brugbart alternativ til nefroureterektomi hos disse patientgrupper (51). Ureteroskopisk 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 forhold (47, 48, 52).
Lokalbehandling bør på denne baggrund 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.
Kontrol (Opfølgning/påvisning af recidiv):
Recidiv efter lokalbehandling af uroteltumorer i øvre urinveje er almindeligt. Gadzinski et al. fandt recidiv i ipsilaterale ureter hos 84% (53) og mediane tid til recidiv er mindre end et år (49).
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 ureteroskopisk underdiagnosticerer tumorstadiet og mere end halvdelen af primære tumorer i øvre urinveje er invasive på diagnosetidspunktet (27, 54-60). Dette er alt sammen med til at øge behovet for kontrol efter lokalbehandling.
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 overvejes (61).

Retrospektive opgørelser finder resultater efter endoskopisk behandling, der er sammenlignelige med nefroureterektomi for overfladisk TCC af lav malignitetsgrad (48, 62, 63), dog anbefales en mere aggressiv behandling ved tumorer af høj malignitetsgrad (45). 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 (47, 48, 53, 64). 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. Der findes ingen studier direkte på den mest hensigtsmæssige opfølgningsprotokol mhp at opnå laves mulig incidens af recidiv, det anbefalede regime beror derfor på erfaring i forhold til recidivmønster.
Da der er risiko for recidiv i blæren, anbefales cystoskopi, der følger regimet for kontrol af overfladiske uroteltumorer i blæren – læs her.

Bemærkninger og overvejelser

På grund af høj risiko for gentagne recidiver som nødvendiggør kontroller kan patienter, der behandles konservativt, forvente flere invasive procedurer i anæstesi (65), dette bør man have med i overvejelsen når der tages stilling til behandling.

Segmentær Ureterektomi:
Segmentær ureterektomi med fjernelse af det tumorbærende stykke og anastomose kan evt. være alternativ til nefroureterektomi i udvalgte tilfælde. Litteraturen på området er dog sparsom og af lav evidens. Den omfatter et enkelt retrospektivt studie på 468 patienter (66) og et databasestudie på 2044 patienter (67). På baggrund heraf kan modaliteten dog overvejes for patienter med T1-T4 N0M0 – hvis det eksempelvis drejer sig om patienter med væsentlig co-mobiditet, nedsat nyrefunktion, funktionelt ennyrede etc, når det er kirurgisk muligt.

Instillationsbehandling:
Mens instillationsbehandlinger er veletableret ved behandling af CIS og som adjuverende behandling af urotheliale tumorer i blæren, er evidensen for instillationsbehandling i øvre urinveje meget beskeden. De fleste studier er små retrospektive opgørelser over morbiditet og effekt på CIS ved behandling med BCG, og der er beskeden erfaring med brug af kemoterapi som instillationsbehandling (68-72). Der er i 2019 publiceret et systematisk review (73) som sammenligner resultaterne ved instillation af MMC med instillation af BCG i øvre urinveje. I studiet indgår 18 ikke-randomiserede observationale case serier med i alt 438 patienter med Ta, T1 eller CIS. Der var ingen signifikant forskel på cytologisk respons, recidiv i øvre urotel, og progression mellem MMC og BCG grupperne. Der var ingen data om overlevelse. Væsentligst er der ikke en sammenligning med en gruppe af patienter uden instillation for at vurdere, om de potentielt ligeværdige instillationsbehandlinger overhovedet har effekt.
Instillationsbehandling i øvre urinveje 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.

Generelt tyder studierne på, at morbiditeten er acceptabel, og det ser ud til, at effektiviteten er sammenligelig med behandling af CIS i blæren ved den primære instillation. Recidivfrekvensen er dog høj, og der findes ingen studier om vedligeholdelsesbehandling. Litteraturen vurderes på nuværende tidspunkt for sparsom til, at der kan laves egentlige anbefalinger på området. Eventuel instillationsbehandling bør derfor om muligt foregå protokolleret i studier og som minimum opgøres prospektivt.

Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer

26. **Primær radikal nefroureterektomi (RNU) bør tilbydes til patienter med high grade tumor, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik, hydronefrose og/eller tumor der er for stor til lokalbehandling (B)**

27. **Hele ureter inkl. ureterostie med blærekrave skal fjernes sammen med nyren (B)**

28. **Lymfeknudeexairese kan overvejes ved mistanke om tumorstadium ≥ T2 (B)**

29. **Patienter skal tilbydes perioperativ Mitomycin C efter nefroureterektomi (A)**

Opfølgning

30. **Kontrolcystoskopi anbefales iht 4-8-12 regime i op til 5 år (D)**

31. **Ved invasive tumorer skal suppleres med CT af thorax og abdomen i op til 2 år (4, 12 og 24 måneder) (D)**

32. **Der er ikke indikation for rutinemæssig CT-urografi med henblik på kontrol af kontralaterale system (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

I forhold til hvornår radikal nefroureterektomi (RNU) anbefales; se venligst litteraturgennemgagen under lokalbehandling.

Blærekraveresektion ved radikal nefroureterektomi:

Der er flere studier som undersøger effekten af blærekraveresektion ved radikal nefroureterektomi (RNU), både på mortalitet og recidiv i blæren.

Et retrospektivt studie af RNU for mindst T1 urotelialt carcinom udelukkende i nyrepelvis analyserede 2492 (59 %) patienter som fik foretaget RNU med blærekrave excision og 1718 (41 %) patienter som fik RNU uden blærekrave excision (74)[3b]. Her fandt man at patienter som ikke fik foretaget blærekrave excision havde højere 5-års cancerspecifik mortalitet end dem, der fik blærekrave excision (28 % vs 18 %). Effekten var størst for pT3 tumor eller værre. Der var relativt flere i gruppen uden blærekraveexcision, som kun havde havdeT1 tumor.

Der foreligger et enkelt randomiseret kontrolleret studie som beskriver risiko for recidiv i blæren, relateret til operationsmetode (75)[1b]. Her sammenlignes 40 patienter som gennemgik åben operation med 40 patienter som gennemgik ren laparoskopisk nefroureterektomi hvor blærekrave fjernes ved extravesikal resektion (dvs. dissektion af intramurale del af ureter, og deling af blæren med stapler. Der fandtes ingen forskel med ca. 25% blærerecidiver i begge grupper.
Xylinas et al. gennemgår retrospektivt 2681 patienter fra 24 internationale centre (76) [3b]. 67% af patienter fik foretaget transvesikal (med anterior cystotomi og resektion af blærekrave) til fjernelse af distale ureter, 29% fik extravesikal (deling af blærekrave med pean eller ligasure efter dissektion af intramurale ureter) og kun 85 patienter fik endoskopisk (transuretral) resektion af distale ureter, med efterfølgende åben eller laparoskopisk RNU. Recidivfrihed i blæren efter RNU (2 og 5 år efter) var signifikant bedre for transvesikal tilgang (69 % og 58%) end ved ekstravesikal (69 og 51%) eller endoskopisk tiltang (61% og 42%), ligesom der var højere risiko ved laparoskopisk operation og distal lokalisation af uretertumor Der var ingen forskel i CSS eller OS mellem de 3 operationsmetoder.

Seisen et al gennemgår 18 retrospektive studier med i alt 8275 patienter (77) [2a]. 29% fik blærerecidiv. Risikoen for blærerecidiv relaterede sig signifikant til både patientspecfiikke data f. ex køn, tumorstadie og samtidig CIS men også signifikant til laparoskopisk approach og extravesikal fjernelse af distale ureter.

Et systematisk review har i 2019 foretaget subanalyse af blærerecidiver i forhold til forskellige operationsmetoder, og fandt at i 2 af de studier som indgik var der væsentlig større recidivrisiko ved håndassisteret lap operationer i forhold til åben operation, men da studierne var behæftet med bias, og da rapportering og follow-up ofte ikke var sufficient, kunne der ikke konkluderes noget sikkert (78) [2a].

En dansk opgørelse af RNU finder heller ingen forskel for recidiv i blæren mellem laparoskopisk og åbent opererede med ca. 20% recidiver i hver gruppe (25) [3b].

<u>Lymfeknudeexairese:</u>
Der foreligger ingen randomiserede studier omhandlende værdien af lymfeknudeexairese i forbindelse med nefroureterektomi, men et nyligt review fra Dominguez-Escrig gennemgår 9 retrospektive studier publiceret til og med år 2016, med mellem 72 og 11130 patienter, omhandlende nefroureterektomi med eller uden lymfeknudeexairese (79)[2a]. 6 af studierne sammenlignede risiko for recidiv og cancerspecifik overlevelse i forbindelse med nefroureterektomi med eller uden lymfeknudeexairese. Man fandt at lymfeknudeexairese enten fuld eller templatebaseret forbedrede cancerspecifik overlevelse og nedsatte risikoen for lokal recidiv hvis der var tale om tumorstadie > T2. Der var generelt høj risiko for bias i de inkluderede studier, og der var varierende brug af perioperativ kemoterapi. Det var ikke muligt at konkludere noget om lymfeknudeexairese ved tumor lokaliseret i ureter, på grund af det lave antal patienter.
Vedrørende template for lymfeknudedissektion er den velbeskrevet i Kondos artikel fra 2014 hvor man prospektivt foretager template baseret lymfknudeexairese hos 77 patienter sammenlignet med en kontrolgruppe på 89 patienter, der ikke fik fortaget nogen lymfeknudeexairese (80) [3a]. Der var signifikant højere cancerspecifik, overall og sygdomsfri overlevelse i behandlingsarmen hvis der var tale om >T2 i nyrepelvis.

Efterfølgende er to større retrospektive studier publicerede. Dong undersøgte i SEER databasen 2731 patienter som havde fået foretaget RNU og som var N0, enten fordi de ikke havde fået foretaget lymfeknudededissektion (LND)(N=2240), eller fordi LND viste pN0 (N=491) (81) [3a]. Ingen fik neoadjuverende kemoterapi. Median antal lymfeknuder fjernet var kun 2 (IQR 1–5). På trods af dette fandt man 5-års OS for 47 % for patienter som ikke modtog LND versus 54 % for patienter som modtog LND. Effekten var størst for tumorstadium pT2 og derover, og gjaldt også de subgrupper som modtog adjuverende kemoterapi (N=345) eller havde tumor i ureter (N=718). Man konkluderede, at LND giver bedre overlevelse, selv i gruppen af cN0.

Lenis et al. analyserede LND retrospektive data fra 3116 patienter opereret fra 2010-2013, med sammenligning af operationsmetode, hvor 41 % (314/762) fik robotassisteret RNU, 27 % (380/1385) fik laparoskopisk RNU, og 35 % (340/969) fik åben RNU (82) [3a]. Man konkluderede, at antal fjernede lymfeknuder var højst ved robotassisteret operation (med median på 5, IQR 2-11), hvor denne gruppe dog havde den højeste andel af pN0 på 34 %. Man konkluderede, at robotassisteret teknik ikke kompromitterede anvendelse af LND eller antal lymfeknuder som blev fjernet.

Perioperativ Mitomycin C:

Incidensen af blærerecidiver efter nefrouretektomi er beskrevet til at være 22-47%. Der foreligger to randomiserede studier, en metaanalyse og et cochrane review, der viser at recidivraten kan nedsættes ved at give singleshot intravesicalt mitomycin før fjernelse af kateteret, 2-10 dage efter operationen.
O'Brien et al beskriver et randomiseret studie med 284 patienter, 144 fik mitomycin, 140 standard behandling (83)[1b]. Ved 1 års follow up havde 17% i behandlingsarmen blærerecidiv, mens 27% i standardarmen havde recidiv. Der blev ikke beskrevet alvorlige bivirkninger.
Ito et al finder i et lidt mindre, også randomiseret studie med 72 patienter at blære recidiv raten efter 1 og 2 år er 16,9% og 16;9% i behandlingsarmen mens den i standard armen er 31,8 % og 42,2% (84) [1b]. Forskellene var signifikante. Der er her ikke samme krav om behandling inden for 24 timer som ved singleshot efter TUR-B.

Kontrol (opfølgning / påvisning af recidiv):

Der findes ingen studier af opfølgningsprotokoller, som kan belyse, om opfølgning forbedrer overlevelse, recidivfrekvens udenfor eller i blæren eller udvikling af invasivt recidiv i blæren. Anbefalingerne er derfor bestemt ud fra kendt timing af recidiver. Der gøres derfor ikke en egentlig litteraturgennemgang, men henvises blot til det tidligere gennemgået danske nationale retrospektive studie som også beskriver recidivfrekvens (25) [3b]. 85 % af alle intravesikale recidiver forekommer inden for de første 2 år efter RNU. Recidivfrihed i blæren 5-år efter RNU var 72 %, og efter 10 år 70 %, med højst risiko for intravesikalt recidiv for patienter med pTa tumor og high grade.
Heraf skønnes at 5 års cystoskopisk opfølgning er tilstrækkelig. Anbefalingen om CT kontrol op til 3 år ved invasive tumores er ligeledes blot baseret på kendt timing af recidiv, og effekt på overlevelse eller livskvalitet af opfølgning kendes ikke.

Billeddiagnostik i opfølgningen:
Der er to publikationer, som undersøger recidiverende uroteliale tumorer i øvre urinveje (85, 86) [4]. Studierne er fra samme forskergruppe og er baseret stort set samme datasæt fra et retrospektivt multicenterstudie af en blandet gruppe patienter (blærecancer og cancer i øvre urinveje eller begge sygdomme), som mistænkes for recidiv efter kurativt intenderet behandling (operation, neoadjuverende kemoterapi, adjuverende kemoterapi og stråleterapi). I publikationen fra 2018 (85) undersøges sensitivitet og specificitet af FDG PET/CT og der sammenlignes med konventionel billeddannelse. I en gruppe på 74 patienter (30 pelvis tumorer, 32 tumorer i ureter og 12 multifokale tumorer) var sensitivitet og specificitet 85% og 85%. Tilsvarende tal for konventionel billeddannelse var 82% og 63%. I en subgruppe på 55 patienter, der havde fået lavet både PET og konventionel billeddannelse var tallene 82% og 88%.
I studiet fra 2019 (86) undersøges betydningen af FDG PET/CT for behandlingsvalg og patientens prognose. 10 af 28 patienter med tumor i øvre urinveje fik ændret deres behandling og 14 af 22 patienter med blærecancer og tumor i øvre urinveje fik ændret deres behandling. Samlet for disse to grupper var 5 års overlevelse, cancer specifik overlevelse og recidiv fri overlevelse for patienter med malignitetssuspekte fund på PET-skanningen 14%, 18% og 15%. Tilsvarende tal for patienter med normal PET-skanning var 59%, 59% og 75%. FDG PET/CT viste sig at være en uafhængig prediktor for PFS.

Samlet set er der sparsom litteratur på området. Generelt har FDG PET/CT lidt højere sensitivet og moderat højere specificitet sammenlignet med CT og anden billeddiagnostisk udredning, men ikke tilstrækkelig til at anbefale FDG PET/CT rutinemæssigt frem for konventionel CT i opfølgningssammenhæng.

Patientværdier og – præferencer

Der foreligger ikke undersøgelser af patienters præference i forhold til operationsmetode for nefroureterektomi. Her vil det afhænge af lokal kapacitet, om patienterne kan tilbydes et valg. Ligeledes er der ikke systematiske undersøgelser af præferencer for lokalbehandling versus radikal behandling. Man må forvente at patienten har 2 hovedinteresser, dels at blive helbredt for cancersygdommen, dels at bevare så meget nyrefunktion som muligt og bevare livskvalitet. Patientpræferencer er således overordentlig vigtige at afsøge, hvor der med rimelighed kan tilbydes et valg mellem nefroureterektomi og lokal behandling. Erfaringsmæssigt vil nogle, især ældre, ennyrede patienter foretrække ”best supportive care” selv ved mistænkt invasiv sygdom, frem for nefroureterektomi og et liv i dialyse.

Rationale

Nefroureterektomi er standardbehandling ved tumorer af høj malignitetsgrad og alle invasive tumorer.
Inden påtænkt kirurgisk behandling skal patienten gennemgå billeddiagnostisk stadieinddeling (se dette).

Blærekraveresektion ved radikal nefroureterektomi:
Nefroureterektomi udføres med samme teknik uanset tumorlokalisation. Hele ureter inklusiv ostiet bør medtages grundet forøget risiko for recidiv i efterladt ureterstump samt vanskelighed med kontrol heraf. Ureterostiet med nærliggende blærevæg (blærekrave) kan fjernes enten ved transvescical resektion eller ved transuretral resektion/incisionfor at optimere onkologiske outcomes inkl recidiv i blæren. Der findes ingen randomiserede studier som direkte sammenligner metoder til fjernelse af blærekrave, idet det eneste RCT der findes også sammenligner åben med laparoskopisk resektion af nyre og ureter. Der er flere retrospektive

studier som sammenligner metoder til resektion af blærekrave, og enkelte systematiske reviews, og denne litteratur tyder på mindre risiko for blærerecidiv ved transvesikal eller transuretral resektion (74, 76-78). Man kan på baggrund heraf anbefale at tilstræbe transvesikal eller transuretral fjernelse af blærekrave med åbning af blæren, også ved laparoskopisk/robotassisteret kirurgi.

Lymfeknudeexiarese:
Lymfeknudeexiarese i forbindelse med nefroureterektomi er stadig omdiskuteret. Selvom eksisterende data kun er baseret på level 3 evidens, synes en gavnlig effekt af LND sandsynlig, især for højt tumorstadie med radiologisk mistanke om invasion (79-82). Ingen studier undersøger, om denne effekt er afhængig af neoadjuverende kemoterapi. Lymfadenektomi kan gøres åbent eller laparoskopisk, og kan overvejes ved mistanke om tumorstadium T2 og derover - hvor ekstensiv LND der er nødvendigt, er uklart.
Operationsmetode:
De onkologiske resultater efter laparoskopisk vs åben nefroureterektomi er ikke endeligt afklaret. Det eneste RCT viser dårligere CSS for laparoskopisk end for åben operation, men kun for gruppen af patienter med T3 tumor eller værre (75). Problemet med klinisk implementering af disse resultater er dog, at man sjældent kender T stadiet præcist på forhånd. Det danske retrospektive studie finder derimod bedre OS for laparoskopisk end for åben operation (25). Der findes flere retrospektive studier samt systematiske reviews (87-90), og overordnet synes resultaterne fra laparoskopisk operation sammenlignelige med åben, med forbehold for betydelig heterogenicitet i studierne med åben kirurgi. 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.

Baseret på litteraturen i gennemgangen ovenfor anbefales, at nefroureterktomi kan foretages åbent eller robotassisteret/laparoskopisk.

Perioperativ Mitomycin C:
To randomiserede studier har vist, at en enkelt instillation med Mitomycin C i blæren i forbindelse med kateterfjernelse efter nefroureterektomi kan reducere risikoen for udvikling af tumorer i blæren inden for det første postoperative år (83, 84). 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%) (83). På basis af den foreliggende litteratur anbefales singleshot installation af mitomycin før fjernelse af blærekateteret mhp at nedsætte incidensen af blærerecidiver.

Kontrol (opfølgning / påvisning af recidiv):
Der findes ingen studier af opfølgningsprotokoller, som kan belyse, om opfølgning forbedrer overlevelse, recidivfrekvens i blæren eller udvikling af invasivt recidiv i blæren. Anbefalingerne er derfor bestemt ud fra kendt timing af recidiver.
Risikoen for lokalt recidiv eller fjernmetastaser relaterer sig til det primære tumorstadie.

Billeddiagnostisk kontrol af urinvejscancer
Efter succesfuld behandling af invasive tumorer, hvor tumoren formodes komplet elimineret, kan patienten kontrolleres med CT-skanning af thorax og abdomen. Der er jf ovenstående litteraturgennemgang på nuværende tidspunkt ikke evidens for at anbefale FDG PET/CT frem for konventionel CT-skanning.
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.
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.

Bemærkninger og overvejelser

Inden påtænkt kirurgisk behandling skal patienten gennemgå billeddiagnostisk stadieinddeling som bør være med FDG PET/CT.

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.

Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer

Strålebehandling:

33. Kan overvejes som palliation ved smerter eller ved betydende hæmaturi som alternativ til coiling (D)

Perioperativ systemisk onkologisk behandling:

34. Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt (D)

35. Patienter med høj risiko for tilbagefald efter nefroureterektomi (≥ pT3 og/eller N+), frie resektionsrande og PD-L1 positiv tumor bør tilbydes adjuverende Nivolumab (A)

36. Adjuverende kemoterapi bør overvejes til højrisikopatienter, der ikke er egnede til adjuverende Nivolumab (A)

Opfølgning efter adjuverende onkologisk behandling:

37. CT hver 3. måned i et år efter opstart af immunterapi. Herefter årligt indtil 3 år efter operationen. Bør følge 4-8-12 regime for cystoskopi i op til 5 år (D)

Systemisk onkologisk behandling ved lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom:

38. Patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom skal behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer, se behandlingsalgoritme (fremgår af figur ovenfor) (B)

39. Patienter uden fjernmetastaser på diagnosetidspunktet (lokalavanceret inoperabel), som efter onkologisk behandling har billeddiagnostisk komplet respons svt metastaser, kan evt. tilbydes konsoliderende lokal behandling (nefroureterektomi) (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Strålebehandling:

Kurativt intenderet strålebehandling:

Radikal kirurgi er standardbehandlingen af øvre uroteltumorer. Ved inoperabel eller lokalavanceret sygdom er det i et lille retrospektivt studie (91)[2c] og i en case-rapport (92)[4] beskrevet, at lokalkontrol i nogle tilfælde kan opnås med strålebehandling, men der foreligger ikke systematiske undersøgelser og således ikke tilstrækkelig evidens til at behandlingen kan anbefales.

Adjuverende strålebehandling:

En systematisk gennemgang af 14 retrospektive studier, hvor der er givet adjuverende strålebehandling efter operation for uroteltumor i øvre urinveje konkluderer, at der ikke er nogen sikker effekt heraf (93)[2a-]. På baggrund af foreliggende data kan adjuverende strålebehandling ikke anbefales i behandlingen af øvre uroteltumorer.

Pallierende strålebehandling:

Der foreligger ingen sikker evidens for effekten af pallierende strålebehandling ved øvre uroteltumorer, men dette kan overvejes ved betydelig hæmaturi eller smerter. Anvendelsen adskiller sig ikke fra principperne ved andre maligne lidelser.

Perioperativ systemisk kemoterapi:

Neoadjuverende kemoterapi:

Teoretisk kan cisplatinbaseret neoadjuverende kemoterapi have en plads i behandlingen af øvre uroteltumorer, idet en del patienter vil have sufficient nyrefunktion før nefroureterektomi. Selektion af patienter til neoadjuverende kemoterapi er yderligere vanskeliggjort af, at T-stadie bestemmelsen præoperativt er meget usikker og korrekt identifikation af højrisikopatienter dermed vanskelig.

Et ikke-randomiseret fase 2 studie samt retrospektive data tyder på mulig downstaging efter neoadjuverende kemoterapi ved uroteltumor i øvre urinveje. I fase 2 studiet med 30 patienter opnåede 14% af patienterne komplet remission, hvilket er omtrent halvdelen af, hvad man finder ved blærecancer (94)[2b]. Det retrospektive registerbaserede observationsstudie inkluderede 260 patienter, hvoraf 6,1% opnåede komplet remission efter ikke nærmere specificeret neoadjuverende kemoterapi (95)[2c].
Indtil der foreligger prospektive, randomiserede data, kan neoadjuverende kemoterapi ikke anbefales rutinemæssigt.

Adjuverende immunterapi

Der foreligger et enkelt studie, CheckMate 274 (96), der undersøger den kliniske effekt og sikkerheden ved adjuverende behandling med immunterapi i form af PD-1 hæmmeren nivolumab, til patienter med urothelial karcinom med høj risiko for recidiv efter radikal cystektomi eller nefroureterektomi. Høj risiko er i studiet defineret som 1) patienter, som har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie ypT2-pT4a og/eller ypN+, og 2) patienter, som ikke har modtaget neoadjuvant cisplatinbaseret kemoterapi, i stadie pT3-pT4a og/eller pN+.
CheckMate 274 er et randomiseret, dobbeltblindet, fase 3 studie, der inkluderende 709 patienter i PS 0-1 (ca. 80% blære, 20% øvre urinveje). Patienterne blev randomiseret 1:1 til placebo eller adjuverende nivolumab. Randomisering var stratificeret på PD-L1-status (< 1 % vs. ≥ 1 %), tidligere neoadjuvant cisplatin behandling og spredning til lymfeknuder. Nivolumab blev givet hver 2. uge indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt 1 år. Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS) i patientgruppen som helhed og blandt patienter med PD-L1 ekspression ≥ 1 %. Studiets sekundære endepunkter inkluderede overlevelse (OS), sygdomsspecifik overlevelse (DSS), non-urothelial tract recurrence-free survival (NUTRFS), distant metastasis-free survival (DFMS), sikkerhed og livskvalitet.
Den mediane opfølgning for alle randomiserede patienter uanset PD-L1-status var 20,9 måneder for nivolumab og 19,5 måneder for placebo.
Den mediane DFS I hele populationen var 20,8 (95%CI: [16,5; 27,6]) måneder for nivolumab vs. 10,8 (95%CI: [8,3; 13,9]) måneder for placebo svarende til en forskel på 10 måneder.
Ved 6 måneder var 74,9% i live i nivolumab armen vs. 60,3% for placebo. For patienter med PD-L1 ekspression ≥ 1% var74,5% i live i nivolumab armen vs. 55,7% for placebo.
Opdaterede data blev præsenteret på GU ASCO 2023 (median follow-up 36.1og 33.9 måneder, henholdsvis) hvor der sås vedvarende effekt på primære og sekundære endepunkter (97). Der er dog på nuværende tidspunkt ikke dokumenteret en gevinst af adjuverende nivolumab for endepunktet OS.

På baggrund af dette studie har Medicinrådet 25/1-2023 godkendt adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor (PD-L1 ekspression ≥ 1 %) og høj risiko for recidiv efter radikal resektion. Iht. Medicinrådets anbefaling skal nivolumab gives i vægtbaseret dosering og i op til et år, enten dosering hver 2. uge (3mg/kg) eller hver 4. uge (6mg/kg). Der bør benyttes det samme antistof og scoringsmodel som i CheckMate 274. Nivolumab skal opstartes inden for maksimalt 120 dage efter operation.
DaBlaCa har besluttet at patienterne skal følges med CT skanning hver 3. måned i 1 år efter opstart af immunterapi. Herefter årligt indtil 3 år efter operation.

Adjuverende kemoterapi:
Et prospektivt randomiseret fase 3 studie publiceret i 2020, POUT-studiet (98)[1b], inkluderede i perioden 2012-2017 261 patienter med muskelinvasiv sygdom (pT2-pT4) og/eller spredning til lymfeknuder (N1-N3) i nefroureterektomi-præparatet. Der var dog kun ganske få patienter (9%) med N+ sygdom i studiet. Patienterne blev tilbudt 4 serier platin-baseret kombinationsbehandling med Gemcitabin versus standard opfølgning. Krav til inklusion var PS 0-1, GFR >30ml/min og opstart af kemoterapi inden for 90 dage efter operation. Ved GFR ≥50 ml blev patienterne behandlet med Cisplatin. Ved GFR 30-50 ml med Carboplatin. Ved en median opfølgning på 30 måneder var der en signifikant gevinst af adjuverende kemoterapi på det primære endepunkt sygdomsfri overlevelse (DFS) (HR 0,45), med en estimeret forlænget 3 års DFS på 71% vs 46%. Data for metastase-fri overlevelse (MFS) og sygdomsspecifik overlevelse (DSS) er ligeledes rapporteret signifikant forlængede. Data for sekundært endepunkt overall survival (OS) er rapporteret i opdateret publikation (99). Der påvises en signifikant forlænget OS (HR 0,68 (95%CI 0,46-1,00; P= 0,049) svarende til at 5-års overlevelsen for den eksperimentielle arm var 66% vs. 57% hos de patienter der ikke modtog adjuverende kemoterapi. I multivariat analyse var denne forlængelse af OS dog ikke signifikant (HR 0,76 (95%CI, 0.51-1.12; P = 0,17). Der er ikke rapporteret behandlingsrelaterede dødsfald.
Herudover foreligger der flere større retrospektive studier; hvor man har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi (100-103)[2c]. Et amerikansk studie (100)[2c] med 3253 patienter viste en forlænget OS (HR 0.77) for patienter med pT3-pT4 og/eller N+ sygdom behandlet med adjuverende cisplatin-baseret kombinationskemoterapi. Et europæisk studie (101)[2c] med 1544 patienter med pT2-4 og/eller N0/Nx sygdom viste i modsætning til ovennævnte ingen forskel i OS, og muligvis endda en øget dødelighed blandt patienter behandlet med adjuverende kemoterapi.
Samlet set er der således data fra et randomiseret studie, hvor der ses forlænget DFS, DSS og MFS og hvor der er en trend mod forlænget OS. Sidstnævnte havde studiet dog ikke nødvendigvis styrke til at påvise. Derudover er der mere usikre data fra retrospektive undersøgelser som peger i hver sin retning.
Patienter vil som udgangspunkt have nedsat nyrefunktion efter nefroureterektomi, og en stor del vil dermed være cisplatin-uegnede. POUT-studiet viser imidlertid, at disse patienter kan tilbydes Carboplatin-baseret kemoterapi.
Det anbefales at for patienter der ikke er egnede til adjuverende immunterapi (negativ PD-L1 markør eller kontraindikationer) diskuteres muligheden for adjuverende platin-baseret kemoterapi.

Systemisk onkologisk behandling ved lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom:
Skønt der er påvist signifikante forskelle i den biologiske opførsel af øvre urotelialtumor versus urotelialtumor i blæren, har deres fælles morfologi og patogenese gjort, at man ikke har skelnet mellem disse sygdomme i behandlingen af ikke-operabel sygdom. Mange studier tillader inklusion af både øvre og nedre uroteltumorer, men da førstnævnte er mindre hyppig, udgør denne patientgruppe ofte kun en mindre subgruppe af den samlede forsøgspopulation. Der er enighed om, at patienter skal behandles i henhold til anbefalingerne for lokalavanceret eller metastatisk blærekræft (se flow over systemisk onkologisk behandling ovenfor).

Patientværdier og – præferencer
Ovenstående anbefaling er ud fra en forventning om at patientens ønske er at opnå størst effekt på levetidsforlængelse og livskvalitet. Der forventes en vis variation på baggrund af den enkelte patients præferencer og øvrige komorbiditet.

Rationale

Strålebehandling:

Strålebehandling er ved operable patienter ikke indiceret i kurativt øjemed. Gevinsten ved lokaliserede, men inoperable tumorer er dårligt dokumenteret og anbefales ikke generelt. I sådanne tilfælde foretrækkes systemisk onkologisk behandling, med mulighed for konsoliderende kirurgi ved signifikant respons (104). Pallierende strålebehandling kan overvejes ved betydelig hæmaturi eller smerter. Anvendelsen adskiller sig ikke fra principperne ved andre maligne lidelser.

Perioperativ systemisk kemoterapi:

Den høje recidivrisiko efter kurativt intenderet kirurgisk behandling af øvre uroteltumorer kan tale for anvendelsen af perioperativ systemisk onkologisk behandling. Ud fra foreliggende data anbefales adjuverende nivolumab til patienter med PD-L1 positiv tumor og høj risiko for recidiv efter radikal nefroureterektomi. Perioperativ kemoterapi anbefales ikke anvendt rutinemæssigt (97, 101, 102).

Systemisk onkologisk behandling ved lokalavanceret inoperabel eller metastatisk sygdom:

Skønt der er påvist signifikante forskelle i den biologiske opførsel af øvre urotelialtumor versus urotelialtumor i blæren, har deres fælles morfologi og patogenese gjort, at man ikke har skelnet mellem disse sygdomme i behandlingen af ikke-operabel sygdom.

Baseret på foreliggende evidens er anbefalingen, at patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom i øvre urinveje behandles i henhold til anbefalingerne for lokalavanceret eller metastatisk blærecancer. Selv om evidens ikke foreligger, forekommer det relevant, at tilbyde nefroureterektomi til patienter med lokalavanceret sygdom i tilfælde af operabel resttumor efter systemisk, onkologisk behandling *(105).*

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. 2019 [Available from: https://www.esundhed.dk/Registre/Cancerregisteret/Nye-kraefttilfaelde.
2. DaBlaCaData. https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_-aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf 2017 [
3. Soria F, Shariat SF, Lerner SP, Fritsche HM, Rink M, Kassouf W, et al. Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). World J Urol. 2017;35(3):379-87.
4. Mbeutcha A, Roupret M, Kamat AM, Karakiewicz PI, Lawrentschuk N, Novara G, et al. Prognostic factors and predictive tools for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review. World J Urol. 2017;35(3):337-53.
5. Kates M, Badalato GM, Gupta M, McKiernan JM. Secondary bladder cancer after upper tract urothelial carcinoma in the US population. BJU Int. 2012;110(9):1325-9.
6. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, 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;57(6):963-9.
7. Novara G, De Marco V, Dalpiaz O, Gottardo F, Bouygues V, Galfano A, et al. Independent predictors of metachronous bladder transitional cell carcinoma (TCC) after nephroureterectomy for TCC of the upper urinary tract. BJU Int. 2008;101(11):1368-74.
8. Raman JD, Ng CK, Scherr DS, Margulis V, Lotan Y, Bensalah K, et al. Impact of tumor location on prognosis for patients with upper tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy. Eur Urol. 2010;57(6):1072-9.
9. Fang D, Zhang L, Li X, Xiong G, Chen X, Han W, et al. Risk factors and treatment outcomes of new contralateral upper urinary urothelial carcinoma after nephroureterectomy: the experiences of a large Chinese center. J Cancer Res Clin Oncol. 2014;140(3):477-85.
10. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. BJU Int. 2009;104(10):1436-40.
11. 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;14(12):2892-7.
12. DaBlaCa. 2010 [Available from: http://www.skejby.net/Webudgaven/DaBlaCa2010.htm.
13. Schmeiser HH, Kucab JE, Arlt VM, Phillips DH, Hollstein M, Gluhovschi G, 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;53(8):636-41.
14. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. Drug Saf. 2003;26(1):33-48.
15. 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;110(3):161-8.
16. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. Eur Urol. 2011;59(4):584-94.
17. Raman JD, Shariat SF, Karakiewicz PI, Lotan Y, Sagalowsky AI, Roscigno M, et al. Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy? Urol Oncol. 2011;29(6):716-23.
18. EAU. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma 2020 [Available from: https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/.
19. James D.Brierley MKGCW. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition2016.

20. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93-105.
21. Messer J, Shariat SF, Brien JC, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, et al. Urinary cytology has a poor performance for predicting invasive or high-grade upper-tract urothelial carcinoma. BJU Int. 2011;108(5):701-5.
22. Bier S, Hennenlotter J, Esser M, Mohrhardt S, Rausch S, Schwentner C, et al. Performance of Urinary Markers for Detection of Upper Tract Urothelial Carcinoma: Is Upper Tract Urine More Accurate than Urine from the Bladder? Dis Markers. 2018;2018:5823870.
23. Malm C, Grahn A, Jaremko G, Tribukait B, Brehmer M. Diagnostic accuracy of upper tract urothelial carcinoma: how samples are collected matters. Scandinavian journal of urology. 2017;51(2):137-45.
24. Messer JC, Terrell JD, Herman MP, Ng CK, Scherr DS, Scoll B, et al. Multi-institutional validation of the ability of preoperative hydronephrosis to predict advanced pathologic tumor stage in upper-tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2013;31(6):904-8.
25. Azawi NH, Naeraa SH, Subhi Y, Vasquez JL, Norus T, Dahl C, et al. Oncological outcomes of radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial neoplasia in Denmark. Scandinavian journal of urology. 2020;54(1):58-64.
26. Grasso M, Fraiman M, Levine M. Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. Urology. 1999;54(2):240-6.
27. 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;61(6):1146-50.
28. Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, Dietmaier W, Blaszyk H, Cheville J, et al. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract. Oncogene. 2001;20(35):4910-5.
29. 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;172(3):1127-9.
30. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Jarvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. Int J Cancer. 2008;123(2):444-9.
31. 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.
32. 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;54(6):1226-36.
33. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cancer. 1993;71(3):677-85.
34. Lin KM, Shashidharan M, Thorson AG, Ternent CA, Blatchford GJ, Christensen MA, et al. Cumulative incidence of colorectal and extracolonic cancers in MLH1 and MSH2 mutation carriers of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Gastrointest Surg. 1998;2(1):67-71.
35. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J Med Genet. 2007;44(6):353-62.
36. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. Radiology. 2008;249(1):195-202.
37. Zhu CZ, Ting HN, Ng KH, Ong TA. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. J Cancer. 2019;10(17):4038-44.

38. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, Nielsen AM, Joniau S, Muilwijk T, et al. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol. 2020;3(1):73-9.
39. Tanaka H, Yoshida S, Komai Y, Sakai Y, Urakami S, Yuasa T, 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.
40. Asai S, Fukumoto T, Tanji N, Miura N, Miyagawa M, Nishimura K, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma. Int J Clin Oncol. 2015;20(5):1042-7.
41. Dyrberg E, Larsen EL, Hendel HW, Thomsen HS. Diagnostic bone imaging in patients with prostate cancer: patient experience and acceptance of NaF-PET/CT, choline-PET/CT, whole-body MRI, and bone SPECT/CT. Acta Radiol. 2018;59(9):1119-25.
42. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. Radiologic clinics of North America. 2007;45(1):183-205.
43. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. Cancer Treatment and Research. 2008;143:299-317.
44. Voskuilen CS, Schweitzer D, Jensen JB, Nielsen AM, Joniau S, Muilwijk T, et al. Diagnostic Value of (18)F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography for Lymph Node Staging in Patients with Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol Oncol. 2019.
45. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic Outcomes of Kidney-sparing Surgery Versus Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. Eur Urol. 2016;70(6):1052-68.
46. Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, Vetter JM, Strope SA. Survival Comparison Between Endoscopic and Surgical Management for Patients With Upper Tract Urothelial Cancer: A Matched Propensity Score Analysis Using Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare Data. Urology. 2016;95:115-20.
47. 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;110(11):1608-17.
48. 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;110(5):614-28.
49. Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. World J Urol. 2010;28(2):151-6.
50. Roupret M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. Eur Urol. 2007;51(3):709-13; discussion 14.
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. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2006;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;172(1):66-9.
53. 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;183(6):2148-53.

54. Williams SK, Denton KJ, Minervini A, Oxley J, Khastigir J, Timoney AG, 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;22(1):71-6.
55. Shiraishi K, Eguchi S, Mohri J, Kamiryo Y. Role of ureteroscopic biopsy in the management of upper urinary tract malignancy. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2003;10(12):627-30.
56. El-Hakim A, Weiss GH, Lee BR, Smith AD. Correlation of ureteroscopic appearance with histologic grade of upper tract transitional cell carcinoma. Urology. 2004;63(4):647-50; discussion 50.
57. Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. Am J Surg Pathol. 2009;33(10):1540-6.
58. Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, Larson BT, Thomas AA, Gong MC, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. Urology. 2011;78(1):82-6.
59. Azizi M, Cheriyan SK, Peyton CC, Foerster B, Shariat SF, Spiess PE. Optimal Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma: an Unmet Need. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(5):40.
60. Leow JJ, Chong KT, Chang SL, Bellmunt J. Upper tract urothelial carcinoma: a different disease entity in terms of management. ESMO Open. 2016;1(6):e000126.
61. Dragicevic D, Djokic M, Pekmezovic T, Vuksanovic A, Micic S, Hadzi-Djokic J, et al. Comparison of open nephroureterectomy and open conservative management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urol Int. 2009;82(3):335-40.
62. Soderdahl DW, Fabrizio MD, Rahman NU, Jarrett TW, Bagley DH. Endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. Urol Oncol. 2005;23(2):114-22.
63. Upfill-Brown A, Lenis AT, Faiena I, Salmasi AH, Johnson DC, Pooli A, et al. Treatment utilization and overall survival in patients receiving radical nephroureterectomy versus endoscopic management for upper tract urothelial carcinoma: evaluation of updated treatment guidelines. World J Urol. 2019;37(6):1157-64.
64. Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopic and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Urology. 2006;67(6):1181-7.
65. Krambeck AE, Thompson RH, Lohse CM, Patterson DE, Segura JW, Zincke H, et al. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma in patients with a history of bladder urothelial carcinoma. J Urol. 2007;177(5):1721-6.
66. Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Ravier E, Crouzet S, Ariane MM, et al. Comparison of oncological outcomes after segmental ureterectomy or radical nephroureterectomy in urothelial carcinomas of the upper urinary tract: results from a large French multicentre study. BJU Int. 2012;110(8):1134-41.
67. Jeldres C, Lughezzani G, Sun M, Isbarn H, Shariat SF, Budaus L, et al. Segmental ureterectomy can safely be performed in patients with transitional cell carcinoma of the ureter. J Urol. 2010;183(4):1324-9.
68. 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;60(5):955-60.
69. Horiguchi H, Yoneyama T, Hatakeyama S, Tokui N, Sato T, Fujita N, et al. Impact of bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract carcinoma in situ: comparison of oncological outcomes with radical nephroureterectomy. Medical oncology (Northwood, London, England). 2018;35(4):41.
70. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. J Urol. 2002;168(4 Pt 1):1381-5.

71. Irie A, Iwamura M, Kadowaki K, Ohkawa A, Uchida T, Baba S. Intravesical instillation of bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the urothelium involving the upper urinary tract using vesicoureteral reflux created by a double-pigtail catheter. Urology. 2002;59(1):53-7.
72. Tomisaki I, Kubo T, Minato A, Fujimoto N. Efficacy and Tolerability of Bacillus Calmette-Guerin Therapy as the First-Line Therapy for Upper Urinary Tract Carcinoma In Situ. Cancer Invest. 2018;36(2):152-7.
73. Foerster B, D'Andrea D, Abufaraj M, Broenimann S, Karakiewicz PI, Roupret M, et al. Endocavitary treatment for upper tract urothelial carcinoma: A meta-analysis of the current literature. Urol Oncol. 2019;37(7):430-6.
74. Lughezzani G, Sun M, Perrotte P, Shariat SF, Jeldres C, Budaus L, 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;57(6):956-62.
75. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. Eur Urol. 2009;56(3):520-6.
76. Xylinas E, Rink M, Cha EK, Clozel T, Lee RK, Fajkovic H, et al. Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Eur Urol. 2014;65(1):210-7.
77. Seisen T, Granger B, Colin P, Leon P, Utard G, Renard-Penna R, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. Eur Urol. 2015;67(6):1122-33.
78. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. European urology focus. 2019;5(2):205-23.
79. Dominguez-Escrig JL, Peyronnet B, Seisen T, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Potential Benefit of Lymph Node Dissection During Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. European urology focus. 2019;5(2):224-41.
80. Kondo T, Hara I, Takagi T, Kodama Y, Hashimoto Y, Kobayashi H, et al. Template-based lymphadenectomy in urothelial carcinoma of the renal pelvis: a prospective study. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2014;21(5):453-9.
81. Dong F, Xu T, Wang X, Shen Y, Zhang X, Chen S, et al. Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. Int J Clin Oncol. 2019;24(3):296-305.
82. Lenis AT, Donin NM, Faiena I, Salmasi A, Johnson DC, Drakaki A, et al. Role of surgical approach on lymph node dissection yield and survival in patients with upper tract urothelial carcinoma. Urol Oncol. 2018;36(1):9.e1-9.e.
83. 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;60(4):703-10.
84. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, et al. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(11):1422-7.
85. Zattoni F, Incerti E, Colicchia M, Castellucci P, Panareo S, Picchio M, et al. Comparison between the diagnostic accuracies of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography

and conventional imaging in recurrent urothelial carcinomas: a retrospective, multicenter study. Abdom Radiol (NY). 2018;43(9):2391-9.
86. Zattoni F, Incerti E, Dal Moro F, Moschini M, Castellucci P, Panareo S, et al. (18)F-FDG PET/CT and Urothelial Carcinoma: Impact on Management and Prognosis-A Multicenter Retrospective Study. Cancers (Basel). 2019;11(5).
87. Clements MB, Krupski TL, Culp SH. Robotic-Assisted Surgery for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Comparative Survival Analysis. Ann Surg Oncol. 2018;25(9):2550-62.
88. Rodriguez JF, Packiam VT, Boysen WR, Johnson SC, Smith ZL, Smith ND, et al. Utilization and Outcomes of Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma by Surgical Approach. J Endourol. 2017;31(7):661-5.
89. Ariane MM, Colin P, Ouzzane A, Pignot G, Audouin M, Cornu JN, et al. Assessment of oncologic control obtained after open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinomas (UUT-UCs): results from a large French multicenter collaborative study. Ann Surg Oncol. 2012;19(1):301-8.
90. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, et al. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. Eur Urol. 2009;56(1):1-9.
91. Chen HW, Tang JY, Chen YC, Wu WJ, Ke HL, Li CC. Intensity modulation radiation therapy as alternative primary non-surgical treatment of upper tract urothelial carcinoma. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2020;27(3):266-8.
92. Evans JD, Hansen CC, Tollefson MK, Hallemeier CL. Stereotactic body radiation therapy for medically inoperable, clinically localized, urothelial carcinoma of the renal pelvis: A case report. Adv Radiat Oncol. 2018;3(1):57-61.
93. Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al. The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: A systematic review. Urol Oncol. 2019;37(10):659-71.
94. Margulis V, Puligandla M, Trabulsi EJ, Plimack ER, Kessler ER, Matin SF, et al. Phase II Trial of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy Followed by Extirpative Surgery in Patients with High Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol. 2020;203(4):690-8.
95. Almassi N, Gao T, Lee B, Stein RJ, Haber GP, Ornstein MC, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Response in Patients With Upper Tract Urothelial Carcinoma Undergoing Extirpative Surgery. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(6):e1237-e42.
96. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. The New England journal of medicine. 2021;384(22):2102-14.
97. Galsky MD, Witjes AA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(6_suppl):LBA443-LBA.
98. Birtle A, Johnson M, Chester J, Jones R, Dolling D, Bryan RT, et al. Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2020;395(10232):1268-77.
99. Birtle AJ, Jones R, Chester J, Lewis R, Biscombe K, Johnson M, et al. Improved Disease-Free Survival With Adjuvant Chemotherapy After Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Cancer: Final Results of the POUT Trial. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(13):1466-71.
100. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, Rouprêt M, Leow JJ, Lipsitz SR, et al. Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy After Radical Nephroureterectomy for Locally Advanced and/or Positive Regional Lymph Node Upper Tract Urothelial Carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017;35(8):852-60.

101. Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, Moschini M, Hendricksen K, Rink M, 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. 2018;121(2):252-9.
102. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, 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;117(24):5500-8.
103. Kim DK, Kim JW, Jung HD, Ahn HK, Lee JY, Cho KS. Effects of Adjuvant Chemotherapy on Locally Advanced Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2019;17(6):e1193-e202.
104. Chen B, Zeng ZC, Wang GM, Zhang L, Lin ZM, Sun LA, 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.
105. Igawa M, Urakami S, Shiina H, Kishi H, Himeno Y, Ishibe T, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the upper urinary tract. Urol Int. 1995;55(2):74-7.

5. Metode

Litteratursøgning

De danske nationale kliniske retningslinjer for behandling af patienter med uroteliale tumorer i øvre urinveje er udarbejdet og opdateres af Dansk BlæreCancer Gruppe, DaBlaCa, der er den multidisciplinære cancergruppe for kræft i urinvejene.
Udarbejdelsen af 2025 retningslinjerne for udredning, herunder histologi, patologi og diagnostik, er sket ved opdatering af gældende retningslinjer på området.

Litteraturen er søgt ved ad hoc søgning over allerede eksisterende referenceliste på gældende retningslinje. Følgende databaser er benyttet i søgningen: PubMed, Cochrane Library, Embase, Scopus og Web of Science.

Se søgestrategi i Bilag 2

Der er bl.a søgt på følgende keywords:
Nephroureterectomy, upper urothelial tumor, lymphadenectomy, blærekrave, robot assisted, mitomycin, radiotherapy, upper tract urothelial carcinoma, neoadjuvant chemotherapy, adjuvant chemotherapy

Og MeSH term: Urinary Bladder Neoplasms/therapy*, mitomycin c, cancer of the ureter, nephroureterectomy

FDG-PET, Positron Emission Tomography Computed Tomography (MeSH)

Studier på engelsk og dansk er inkluderet. Det er tilstræbt at inkludere studier af højeste evidensniveau, som vigtigste parameter, og efterfølgende hensyntagen til nyeste dato.

Litteraturgennemgang

Evidensniveauet er vurderet ud fra Oxfordskalaen. Anbefalingernes styrke er bestemt af evidensniveauet på den litteratur, som ligger til grund for anbefalingen.
Ansvaret for litteratursøgning og litteraturgennemgang til aktuelle retningslinje påhviler DaBlaCas medlemmer. Bestemmelse af evidensniveau og anbefalingernes styrke på baggrund heraf er gjort i samarbejde med reservelæge Linea Blichert-Refsgaard som har stået for koordinering af retningslinjearbejdet.

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer på området fra DaBlaCa. Denne opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med læge Linea Blichert-Refsgaard.
I retningslinjerne er anvendt forskellige grader af anbefaling, som udmønter sig i ordlyden som ”kan”, ”bør” og ”skal”. Dette bygger på baggrunden for de enkelte anbefalinger. I tilfældet ”kan” betyder det, at evidensen er

sparsom, og at det til en vis grad er mere op til lokale retningslinjer og lægelige præferencer. I tilfældet "bør" foreligger der god evidens eller åbenlys logik for, at denne handling giver en bedre kvalitet for patienten. Der kan dog være forskellige individuelle årsager til at fravige det ved den enkelte patient. I tilfældet "skal" bygger dette på evidens på højeste niveau eller åbenlyse faglige beslutninger (såsom at kræft bør behandles hvis muligt fremfor ikke at blive behandlet). I de tilfælde hvor anbefalinger er "skal", bør dette kun fraviges hvis patienten aktivt frasiger sig tilbuddet trods givet råd eller der er oplagte årsager til at fravige, herunder kontraindikationer.
På DaBlaCa styregruppemødet d. 9.maj 2025, er det faglige indhold samt den litterære evidens diskuteret, og den endelige ordlyd og formulering af anbefalingerne er fremkommet ved konsensus.

Interessentinvolvering

Aktuelle retningslinje er udarbejdet uden sparring med patientpanel eller deltagelse af andre ikke-DMCG'ere.

Høring

DaBlaCa's retningslinjegruppe har deltagere fra alle regioner og specialer, der dermed sikrer, at forskellige interesser og arbejdsgange allerede er hørt i forbindelse med udarbejdelsen af retningslinjerne. Herudover gennemfører DaBlaCa ad hoc høring i brugergruppen af specielt yngre læger på urologiske og onkologiske afdelinger for at sikre, at retningslinjerne er nemt tilgængelige, forståelige samt kendt af brugergruppen.
DaBlaCa mener ikke at det giver mening at gennemføre international høring af de danske retningslinjer, da de er udarbejdet på dansk og det ikke formodes at give et input der står mål med et eventuelt omfattende oversætningsarbejde udelukkende til en høringsproces. Herudover er der forhold i det danske sundhedssystem, som adskiller sig fra anden international standard, som ikke nødvendigvis vil være kendt i en høringsproces.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
DaBlaCas styregruppemedlemmer har alle hovedansvar for særskilte retningslinjer. Såfremt der foretages ændringer, tilføjelser eller opdateringer til disse vil det blive gennemgået på styregruppemøde i DaBlaCa hvor alle styregruppens medlemmer tager stilling til det nye materiale og en ny retningslinje fremkommer således ved konsensusbeslutning.

Den endelige godkendelse af retningslinjen påhviler DaBlaCa.

Administrativ godkendelse:
14. august 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Det vurderes ikke at anbefalingerne i denne konkrete retningslinje udløser betydelig merudgift i forhold til allerede gældende procedure.

Behov for yderligere forskning

Generelt er der meget få studier på sygdommen og det er hovedsageligt retrospektive opgørelser af få patienter. Der mangler således forskning af høj kvalitet inden for store dele af sygdommen.

Forfattere og habilitet

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

- Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet (formand)
- Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital
- Astrid Helene Livbjerg, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Juan Luis Vásquez, overlæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

- Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital
- Line Hammer Dohn, overlæge, PhD, Herlev Hospital
- Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

- Thomas Hasselager, overlæge. Herlev Hospital
- Mie Emilie Kristensen, overlæge, Aarhus universitetshospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

- Ulla Germer, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

- Lars Dyrskjøt Andersen, professor, PhD, Aarhus Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin:

- Helle Westergren Hendel, overlæge, Herlev Hospital

Konverteringen og opdatering af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

- Linea Blichert-Refsgaard, læge, PhD, Aarhus og Aalborg Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2024. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet. Der henvises til registrering af de enkelte forfattere på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Forud for DaBlaCas årsmøde i maj/juni er retningslinjerne kritisk gennemlæst af gruppens medlemmer. Hvor det er fundet relevant, er der foretaget ny litteratursøgning som kan danne grundlagt for evt ændring af retningslinjerne. Til årsmødet fremlægges ny viden for gruppens øvrige medlemmer, og ændringer af retningslinjerne, incl. selve ordlyden af anbefalingerne, litteratur- og evidensgennemgang, rationale og øvrig tekst, kan ske ved konsensusbeslutning. Alt tekst rettes efter de, til årsmødet indgået aftaler, og sendes til gennemlæsning hos alle DaBlaCas medlemmer. Endelig version af retningslinjerne offentliggøres herefter. Opdatering af retningslinjerne for uroteliale tumorer i øvre urinveje foregår på samme måde hvert år i forbindelse med forårsmødet i DaBlaCa, og der forventes således ny version af retningslinjerne hvert år omkring sommerferien.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaBlaCa i regi afSundhedsvæsenets kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Tumorer i øvre urinveje er aktuelt ikke dækket af en national kvalitetsdatabase under Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstituteller i andre sammenhænge. Baseret på den sparsomme viden og potentielt forskellige håndteringsstrategier afdelingerne imellem, vil det dog være en oplagt cancersygdom at inkludere under fremtidige nationale kvalitetsdatabaser. Uden dette vil der kun blive udført sporadiske og mindre systematiske opgørelser af sygdommen, hvorved det er svært at monitorere overholdelse af retningslinjer og eventuelle forskelle i kvaliteten af behandling afdelingerne imellem. DaBlaCa opfordrer derfor til, at der arbejdes i retning af en national kvalitetsdatabase.

7. Bilag

Bilag 1 – Ændringslog fra tidligere versioner

Nyt siden sammenlægning

Retningslinjerne for hhv udredning og behandling af ureteliale tumorer i øvre urinveje er samlet i ét dokument for at lette den kliniske anvendelse. Retningslinjerne er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen. Større ændringer fremgår af ændringsloggen nedenfor. Introduktionen er revurderet og der er foretaget mindre sproglige rettelser uden betydning for selve anbefalingen. Desuden opdatering af DaBlaCas medlemsliste samt ændring af versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Titel	Denne retningslinje erstatter retningslinjerne Udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje – Patologi, histologi og diagnostik og Behandling af uroteliale tumorer i øvre urinveje – Lokalbehandling, nefrourektomi, onkologi og opfølgning
Anbefalinger	**I afsnittet *Lokalbehanlding af øvre uroteltumorer:*** Sproglig præcision vedr. opfølgningen. **I afsnittet *Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer:*** Tidl. anbefaling 7 udgår da det er implicit i øvrig tekst. (litteraturgennemgang til denne tidl. anbefaling udgår også) **I afsnittet *Opfølgning:*** Opfølgning med CT thorax og abdomen ændres fra 3 til 2 år. **I afsnittet: onkologisk behandling:** Af anbefaling 35 fremgår nu at adjuverende kemoterapi bør overvejes ved højrisikopatienter som ikke er egnede til Nivolumab **I afsnittet: *Opfølgning efter adjuverende onkologisk behandling:*** Sproglig præcision og det indskrives, som for blærecancer, at cystoskopikontroller afsluttes efter 5 års recidivfrihed.
Flow over behandling	Ændret så sammenhængen med teksten i anbefalingerne sikres.

Bilag 2 – Søgestrategi

Diagnosis and (Upper urinary tract or (renal or kidney) pelvic or ureter cancer). Cytology and (Upper urinary tract or (renal or kidney) pelvic or ureter cancer). Pyelography or FDG-PET, Positron Emission Tomography Computed and (Upper urinary tract or (renal or kidney) pelvic or ureter cancer). Ureteroscopy or ureterorenoscopy or renoscopy and (Upper urinary tract or (renal or kidney) pelvic or ureter cancer). Begrænset til studier fra 2000 og frem, engelsksproget, humane studier på voksne. Case reports, letters to editor og kommetarer ekskluderet.

Bilag 3 – Hjemmesider til brug ved anmeldelsespligt

Bekendtgørelse om lægers anmeldelse til Cancerregisteret af kræftsygdomme m.v. - retsinformation.dk [Internet]. BEK nr 1049 af 12/08/2018 [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig hos: https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2018/1049
Patientregistrering - Fællesindhold - Sundhedsdatastyrelsen [Internet]. [henvist 29. december 2018]. Tilgængelig hos: https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/rammer-og-retningslinjer/om-patientregistrering/indberetning-lpr3

Bekendtgørelse af lov om arbejdsskadesikring [Internet]. LBK nr 376 af 31/03/2020. [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig via: Arbejdsskadesikringsloven (retsinformation.dk)

Beskæftigelsesministeriet. Bekendtgørelse om lægers og tandlægers pligt til at anmelde erhvervssygdomme til Arbejdstilsynet og Arbejdsskadestyrelsen [Internet]. BEK nr. 1478 af 02/12/2016. [henvist 7. januar.2022]. Tilgængelig via: Bekendtgørelse om lægers og tandlægers pligt til at anmelde erhvervssygdomme til Arbejdstilsynet og Arbejdsmarkedets Erhvervssikring (retsinformation.dk)

Arbejdsmarkedets Erhvervssikring - Erhvervssygdomsfortegnelsen [Internet]. [henvist 7. januar 2022]. Tilgængelig via:

Erhvervssygdomsfortegnelsen | AES.dk

Samt: BEK nr. 1033 af 28/05/2021

Bekendtgørelse om fortegnelse over erhvervssygdomme anmeldt fra 1. januar 2005 (retsinformation.dk)

Bilag 4: 8. udgave af TNM klassifikationen fra UICC:

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	Pelvis: Indvækst dybere end muscularis i peripelvisk fedtvæv eller indvækst i nyreparenkym Ureter: Indvækst dybere end muscularis i periureterisk fedtvæv
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

Bilag 5: Billeddiagnostiske undersøgelser ved øvre uroteltumorer:

Billeddiagnostiske 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]

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og Sundhedsvæsenets Kvalotetsinstitut.