



Behandling af uroteliale tumorer i øvre urinveje

- Lokalbehandling, nefroureterektomi , onkologi og opfølgning

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

15. maj 2020 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

17. december 2020 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 29. oktober 2021

INDEKSERING

DaBlaCa, uroteliale tumorer, øvre urinveje, lokalbehandling, radikalbehandling, stråleterapi, kemoterapeutika, opfølgning.

Indholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| 1. Anbefalinger (Quick guide)..... | 2 |
| Lokalbehandling af øvre uroteltumorer | 2 |
| Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer..... | 3 |
| Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer: | 3 |
| Behandlingsalgoritme | 5 |
| 2. Introduktion | 6 |
| 3. Grundlag | 8 |
| Lokalbehandling af øvre uroteltumorer | 8 |
| Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer..... | 13 |
| Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer: | 19 |
| 4. Referencer | 24 |
| 5. Metode | 29 |
| 6. Monitoreringsplan..... | 32 |
| 7. Bilag | 33 |
| 8. Om denne kliniske retningslinje..... | 34 |

1. Anbefalinger (Quick guide)

Lokalbehandling af øvre uroteltumorer

1. Lokalbehandling bør overvejes ved: (B)

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

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

Opfølgning:

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

- Lokalbehandlet solitær noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad:
 - Senest 4 mdr efter behandlingen: cystoureteronefroskopi
 - Hvis intet recidiv her:
 - Efter yderligere 8 mdr: cystoureteronefroskopi
 - Efter yderligere 12 mdr: cystoureteronefroskopi
 - Fra år 3-5: kontrolleres årligt med CT-urografi samt cystoskopi, kan herefter afsluttes.
 - Ved lokal recidiv bør nefroureterectomi overvejes.
- Patienter, der er lokalbehandlet af anden årsag, bør have kontrolregime der fastsættes med hensyntagen til komorbiditet og tumorstadiet og grad.

Nefroureterektomi ved øvre uroteltumorer

4. Radikalefroureterektomi (RNU) bør tilbydes til patienter med high grade tumor, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik og eller tumor der er for stor til lokalbehandling. (B)
5. Hele ureter inkl. ureterostie med blærecuff skal fjernes sammen med nyren. (B)
6. Lymfeknudeexairese kan overvejes ved mistanke om tumorstadium T2 og derover. (B)
7. Nefroureterektomi kan foretages åbent eller laparoskopisk, evt. robotassisteret. (B)
8. Patienter skal tilbydes perioperativ Mitomycin C efter nefroureterektomi. (A)

Opfølgning

9. Kontrolcystoskopi anbefales iht 4-8-12 regime i op til 5 år. (D)
10. Ved invasive tumorer skal suppleres med CT af thorax og abdomen i op til 3 år (4, 12, 24 og 36 måneder). (D)
11. Der er ikke indikation for rutinemæssig CT-urografi med henblik på kontrol af kontralaterale system. (D)

Onkologisk behandling af øvre uroteltumorer:

Strålebehandling:

12. Kan overvejes som palliation ved betydende hæmaturi eller smerter. (D)

Perioperativ systemisk kemoterapi:

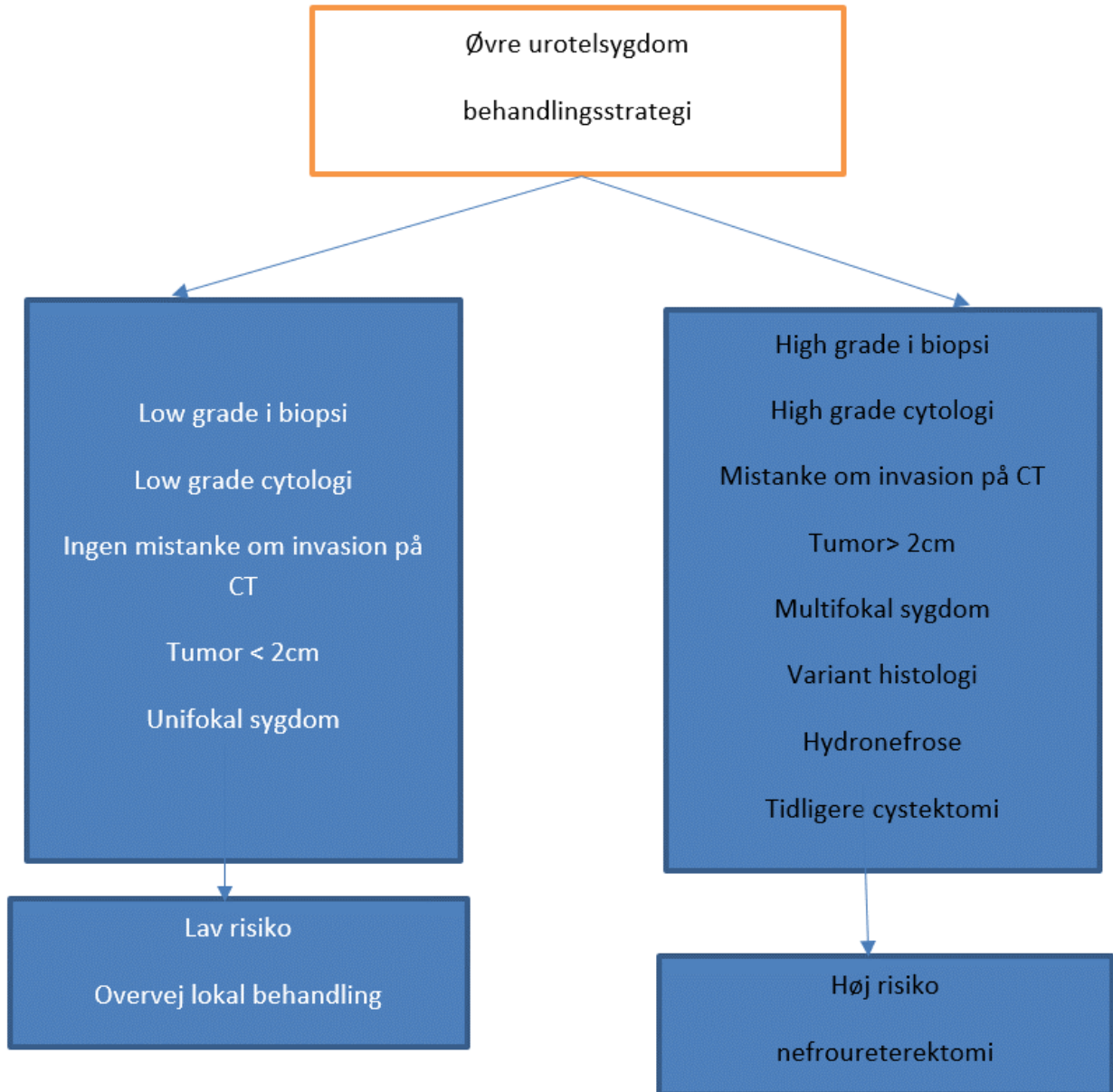
13. Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt. (D)
14. Adjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt. (D)

Systemisk onkologisk behandling ved inoperabel eller metastatisk sygdom:

15. Patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom skal behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer. (B)

- 16. Hos patienter med lokalavanceret sygdom kan overvejes nefroureterektomi i tilfælde af operabel resttumor. (D)**

Behandlingsalgoritme



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. Således er invasive tumorer beskrevet i omkring 60% af alle tumorer i øvre urinveje mod kun ca. 50% af tumorer i urinblæren(2-4). Desuden er lokalbehandling med større recidivrisiko nemmere tilgængelig i urinblæren. 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 mellem 5 og 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, mens enkelte er specifikt forbundet med udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje uden at udgøre en kendt risikofaktor for blæretumorer.

Generelle risikofaktorer for udvikling af uroteliale tumorer i såvel øvre urinveje som i blæren inkluderer cigaretrykning, eksponering for benzenderivater og aromatiske aminer samt indtag af fenacetin og cyklofosamid(10-12). Kronisk inflammation ved eksempelvis urinvejskonkrementer og recidiverende øvre urinvejsinfektioner tænkes at udgøre en risikofaktor for urotelial tumor i øvre urinveje i lighed med risikoen for udvikling af blæretumor ved kronisk inflammation og infektion i blæren(13).

Ved HNPCC ([se Udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje](#)) og ved Balkan nefritis er der en øget risiko for udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje. Balkan nefritis skyldes eksponering for de på Balkan endemisk forekommende planter *Aristolochia fangchi* og *Aristolochia clematis*, der indeholder Aristolochic-syre(14). Dette kraftigt potente carcinogen kan også forekomme i kinesiske urteblandinger og naturmedicin(15, 16).

Symptomatiske patienter har typisk lokalsymptomer i form af hæmaturi, flankesmerter eller palpabel udfyldning pga. hydronefrose grundet obstruerende ureteretumor. **Hæmaturi er hovedsymptomet hos op mod 80%** af symptomatiske patienter og kan være såvel mikroskopisk som makroskopisk med koagelafgang og deraf følgende ureterkolikker. Almensymptomer med træthed, væggtab og anæmi er sjældnere og er ofte associeret med metastatisk sygdom og dårlig prognose(17-19).

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(18).

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 samt læger i de cystektomerende centre.

3. Grundlag

Lokalbehandling af øvre uroteltumorer

1. Lokalbehandling bør overvejes ved: (B)

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

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

Opfølgning:

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

- Lokalbehandlet solitær noninvasiv tumor af lav malignitetsgrad:
 - Senest 4 mdr efter behandlingen: cystoureteronefroskopi
 - Hvis intet recidiv her:
 - Efter yderligere 8 mdr: cystoureteronefroskopi
 - Efter yderligere 12 mdr: cystoureteronefroskopi
 - Fra år 3-5: kontrolleres årligt med CT-urografi samt cystoskopi, kan herefter afsluttes.
 - Ved lokal recidiv bør nefroureterectomi overvejes.

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

Litteratur og evidensgennemgang

Lokalbehandling:

Et systematisk review fra 2016, inkluderede 22 ikke-randomiserede komparative retrospektive studier, hvor der blev kigget på nyrebeparende kirurgi (lokalbehandling) versus radikal nefroureterektomi (20) [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 ureteroskopi 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 ureteroskopi eller perkutan strategier sammenlignet med nefroureterektomi, på trods af den øget risiko for lokal recidiv ved de endoskopiske strategier.

Dette systematiske review er svækket af, at data fra de forskellige studier generelt ikke var ordentligt rapporteret, desuden er der selection bias med fordel for nyrebeparende kirurgi.

En retrospektiv opgørelse med 353 patienter som gennemgik enten endoskopisk behandling (n=151) eller nefroureterektomi (n=302) blev publiceret i 2016 (21)[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 signifikant og uafhængig prædikator for overall mortality og UTUC mortality (HR 1,6 95% CI 1,3-2,2 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 nefroureterektomi (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(22) [4]. Patienterne gennemgik endoskopisk behandling for ØUT, hvoraf 81% ($n=59$) gennemgik ureterskopi 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 endoskopisk 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 kohorter 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 ureterskopisk eller perkutan behandling af ØUT(23) [3a-]. Alle enten case series eller ikke-randomiserede komparative studier. OS ved follow-up på 37 måneder var 72% for ureterskopisk strategi og 79% for perkutan strategi. CSS for ureterskopisk strategi og perkutan strategi var hhv 91% og 89% ved follow up 37 måneder, med trend som var afhængig af malignitetsgraden. Behandlingsvigt (progression, nefroureterektomi eller DSM) var 24% for ureterskopisk 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(24)[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)(25)[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 i CSS mellem lokal behandling og nefroureterektomi hos udvalgte patienter(20, 22), 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 (26).

Ureteroskopi 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(22, 23, 27).

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%(28) og mediane tid til recidiv er mindre end et år(24).

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 ureteroskopi underdiagnosticerer tumorstadiet og mere end halvdelen af primære tumorer i øvre urinveje er invasive på diagnosetidspunktet (29-36). 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(37).

Retrospektive opgørelser finder resultater efter endoskopisk behandling, der er sammenlignelige med nefroureterektomi for overfladisk TCC af lav malignitetsgrad(23, 38, 39), dog anbefales en mere aggressiv behandling ved tumorer af høj malignitetsgrad(20). 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(22, 23, 28, 40).

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 opfølgingsprotokol 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(41), dette bør man have med i overvejslen 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(42) og et databasestudie på 2044 patienter(43). På baggrund heraf kan modaliteten dog overvejes for patienter med T1-T4 NOM0 – 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 beskednen. De fleste studier er små retrospektive opgørelser over morbiditet og effekt på CIS ved behandling med BCG, og der er beskednen erfaring med brug af kemoterapi som instillationsbehandling(44-48). Der er i 2019 publiceret et systematisk review (49) 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 sammenlignelig 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

4. Radikalefroureterektomi (RNU) bør tilbydes til patienter med high grade tumor, multifokal tumor, mistanke om invasion på billeddiagnostik og eller tumor der er for stor til lokalbehandling. (B)
5. Hele ureter inkl. ureterostie med blærecuff skal fjernes sammen med nyren. (B)
6. Lymfeknudeexairese kan overvejes ved mistanke om tumorstadium T2 og derover. (B)
7. Nefroureterektomi kan foretages åbent eller laparoskopisk, evt. robotassisteret. (B)
8. Patienter skal tilbydes perioperativ Mitomycin C efter nefroureterektomi. (A)

Opfølgning

9. Kontrolcystoskopi anbefales iht 4-8-12 regime i op til 5 år – læs [her](#). (D)
10. Ved invasive tumorer skal suppleres med CT af thorax og abdomen i op til 3 år (4, 12, 24 og 36 måneder). (D)
11. 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 litteraturgennemgangen under lokalbehandling.

Blærecuff resektion ved radikal nefroureterektomi:

Der er flere studier som undersøger effekten af blærecuff resektion 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 bladder cuff excision og 1718 (41 %) patienter som fik RNU uden bladder cuff excision(50)[3b]. Her fandt man at patienter som ikke fik foretaget bladder cuff excision havde højere 5-års cancerspecifik mortalitet end dem, der fik bladder cuff excision (28 % vs 18 %). Effekten var størst for pT3 tumor eller værre. Der var relativt flere i gruppen uden bladder cuff excision, som kun havde havde T1 tumor.

Der foreligger et enkelt randomiseret kontrolleret studie som beskriver risiko for recidiv i blæren, relateret til operationsmetode(51)[1b]. Her sammenlignes 40 patienter som gennemgik åben operation med 40 patienter som gennemgik ren laparoskopisk nefroureterektomi hvor blære cuff fjernes ved extravasikal resektion (dvs. dissektion af intramurale del af ureter, og deling af blæren med stapler. Der fandtes ingen forskel med ca. 25% blærecidiver i begge grupper.

Xylinas et al. gennemgår retrospektivt 2681 patienter fra 24 internationale centre(52)[3b]. 67% af patienter fik foretaget transvesikal (med anterior cystotomi og resektion af blære cuff) til fjernelse af distale ureter, 29% fik extravasikal (deling af blære cuff 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 tilgang (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(53)[2a]. 29% fik blærecidiv. Risikoen for blærecidiv relaterede sig signifikant til både patientspecifikke data f.ex køn, tumorstadiet og samtidig CIS men også signifikant til laparoskopisk approach og extravasikal fjernelse af distale ureter.

Et systematisk review har i 2019 foretaget subanalyse af blærecidiver 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(54)[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(55)[3b].

Lymfeknudeexiase:

Der foreligger ingen randomiserede studier omhandlende værdien af lymfeknude exiase 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 lymfeknude exiase(56)[2a]. 6 af studierne sammenlignede risiko for recidiv og cancerspecifik overlevelse i forbindelse med nefroureterektomi med eller uden lymfeknude exiase. Man fandt at lymfeknude exiase enten fuld eller templatebaseret forbedrede cancerspecifik overlevelse og nedsatte risikoen for lokal recidiv hvis der var tale om tumorstadiet > 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 lymfeknudeexiase ved tumor lokaliseret i ureter, på grund af det lave antal patienter.

Vedrørende template for lymfeknude dissektion er den velbeskrevet i Kondos artikel fra 2014 hvor man prospektivt foretager template baseret lymfeknudeexiase hos 77 pt sammenlignet med en kontrolgruppe på 89 patienter der ikke fik foretaget nogen lymfeknudeexiase(57)[3a]. Der var signifikant højere cancerspecifik, overall og sygdomsfri overlevelse i behandlingsarmen hvis der var tale om $\geq T2$ 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 LND (N=2240), eller fordi LND viste pN0 (N=491)(58)[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(59)[3a]. Man konkluderede, at antal fjernede lymfeknuder var højest 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.

Operationsmetode:

Nefroureterektomi kan foretages åbent eller laparoskopisk, evt. robotassisteret. Der findes studier som undersøger både perioperative samt onkologiske outcomes, men der foreligger kun et enkelt randomiseret studie.

Komplikationer og perioperative outcomes:

En dansk national retrospektiv opgørelse af nefroureterektomier fra april 2004 til april 2017 (N=1384), hvoraf 321 (23 %) var åbne operationer, og hvoraf flere i den laparoskopiske gruppe havde non-invasiv tumor end i den åbne gruppe (64 vs 50 %)(55)[3b]. Laparoskopisk operation var associeret med kortere indlæggelse (median 4 dage; IQR 2–6) end åben (median 8 dage; IQR 6–10). Anvendelse af laparoskopisk teknik var stigende gennem perioden.

Det eneste randomiserede studie viste samme operationstid for åben og lap operation, mere blødning ved åben operation end lap (mean 430 ml vs 104 ml) samt længere indlæggelsestid ved åben operation (3,65 vs 2,3 dage)(51)[1b].

Onkologiske outcomes:

Clement et al sammenlignede retrospektivt 3801 patienter, hvoraf 1862 blev opereret åbent, 1624 laparoskopisk og 315 robotassisteret(60)[3a]. Der var ikke signifikant forskel på hverken cancerspecifik overlevelse eller blærecidiv mellem de 3 operationsmetoder.

Rodriquesz et al gennemgår via en national cancerdatabase 9401 patienter der bliver nefroureterektomeret, 3199 åbent, 4104 laparoskopisk og 2098 robotassisteret(61)[3a]. Der var ikke signifikant forskel på de tre grupper, men en tendens til øget andel patienter der fik foretaget lymfeknudeexixere i robotgruppen sammenlignet med den laparoskopiske, ligesom der var lidt færre positive resektionsrande i robot gruppen sammenlignet med den laparoskopiske.

Peyronnet et al. har i 2019 foretaget et SR over studier til og med 2016, som sammenligner forskellige teknikker til lap RNU og åben RNU og rapporterer onkologiske outcomes(54)[2a]. De fandt 42 studier med i alt 7554 patienter: 4925 i den åbne gruppe og 2629 i den laparoskopiske groups (som ikke inkluderer robotassisteret lap). De fleste studier var retrospektive serier og de fleste kunne ikke påvise forskelle i onkologiske outcomes (CSS, RFS, OS). Der indgik kun et enkelt RCT, som er beskrevet nedenfor. Tre studier, inkl den eneste RCT, fandt dårligere onkologiske outcomes ved laparoskopisk operation, især i subgruppen af patienter med pT3/pT4, samt studier hvor blæreecuff blev excideret laparoskopisk (extravesiaki teknik). De fleste inkluderede studier havde høj risk of bias, og der blev ikke justeret for brug af perioperativ kemo. Metaanalyse var ikke mulig grundet heterogeneitet.

Simone et al. fra 2009 er det eneste randomiserede studie til dato, og sammenligner ren laparoskopisk RNU med åben RNU med 40 patienter i hver arm, begge uden LND(51)[1b]. Man fandt en tendens til bedre 5-års CSS i den åbne gruppversus den laparoskopiske (90 vs 80%), og forskellen var statistisk signifikant for gruppen med $\geq T3$ samt for gruppen med high grade tumor. RFS var også bedre i de samme subgrupper. OS blev ikke rapporteret.

Det modsatte gjorde sig gældende for et større retrospektivt studie i Peyronnets SR hvor blæreecuff blev excideret åbent, og der var flere i den åbne gruppe som fik LND(62)[3a]. I det største inkluderede retrospektive studie, Capitanio et al. fandt 5 års CSS på 86% for lap vs 73% for åben, og samme for RFS(63)[3a]. Her fik flere laparoskopisk LND og havde lavere tumorstadium, og efter justering for dette fandtes ingen forskel i onkologiske outcomes. En dansk national retrospektiv opgørelse af nefroureterektomier fra april 2004 til april 2017 (N=1384) fandt at hazard ratio for laparoskopisk i forhold til åben operation for 5 års OS var 0.72 (0.56–0.94) $p= 0.02$ (55)[3b]. Meget få patienter i dette studie fik LND eller perioperativ kemoterapi, og tumorstadium var højere i den åbne gruppe, hvilket der dog var justeret for ved analyse af OS.

Perioperativ Mitomycin C:

Incidensen af blærecancer efter nefroureterektomi 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 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(64)[1b]. Ved 1 års follow up havde 17% i behandlingsarmen blærecidiv, 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%(65)[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 litteratugennemgang, men henvises blot til det tidligere gennemgået danske nationale retrospektive studie som også beskriver recidivfrekvens(55)

[3b]. 85 % af alle intravesikale recidiver forekommer inden for de første 2 år efter RNU. Recidivfrihed i blæren 5-år efter RNU var 70 %, og efter 10 år 72 %, 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(66, 67) [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(66) 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 (67) 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 malignitetssuspekter 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 sensitivitet 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 radikal behandling. Erfaringsmæssigt vil nogle, især ældre, ennyrede patienter foretrække "best supportive care" fremfor nefroureterektomi selv ved mistænkt invasiv sygdom, fremfor 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](#)).

Blærecuff resektion ved radikal nefroureterektomi:

Nefroureterektomi udføres med samme teknik uanset tumorlokalisering. Hele ureter inklusiv ostiet bør medtages grundet forøget risiko for recidiv i efterladt ureterstump samt vanskelighed med kontrol heraf. Ureterostiet med nærliggende blærevæg (blærecuff) kan fjernes enten ved transvesicel resektion eller ved transuretral resektion/incision for at optimere onkologiske outcomes inkl recidiv i blæren. Der findes ingen randomiserede studier som direkte sammenligner metoder til fjernelse af blærecuff, 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 blærecuff, og enkelte systematiske reviews, og denne litteratur tyder på mindre risiko for blærecidiv ved transvesikal eller transuretral resektion(50, 52-54). Man kan på baggrund heraf anbefale at tilstræbe transvesikal eller transuretralfjernelse af blærecuff med åbning af blæren, også ved laparoskopisk/robotassisteret kirurgi.

Lymfeknudeexiase:

Lymfeknudeexiase i forbindelse med nefroureterektomi er stadig omdiskuteret. Selvom eksisterende data kun er baseret på level 3 evidens, synes en gavnlige effekt af LND sandsynlig, især for højt tumorstadium med radiologisk mistanke om invasion(56-59). 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(51). 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(55). Der findes flere retrospektive studier samt systematiske reviews (60-63), og overordnet synes resultaterne fra laparoskopisk operation identiske sammenlignelige med åben, med forbehold for betydelig heterogenitet 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. Morsivering bør ikke foretages af hensyn til patoanatomisk vurdering af præparatet og risiko for tumorkontaminering.

Baseret på litteraturen i gennemgangen ovenfor anbefales, at nefroureterektomi 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(64, 65). 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%)(64). På basis af den foreliggende litteratur anbefales single-shot installation af mitomycin før fjernelse af blærekateteret mhp at nedsætte incidensen af blærecidiver.

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 fjerne metastaser relaterer sig til det primære tumorstadium.

Billediagnostisk kontrol af urinvejscancer

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

Værdien af billediagnostisk 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 kontrol foregå ved MR-skanning af nyrer og urinveje og CT af thorax.

Ved kontrol 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 billediagnostisk stadiuminddeling som bør være med FDG PET/CT (se retningslinjen: [Udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje](#)).

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:

12. Kan overvejes som palliation ved betydelig hæmaturi eller smerter. (D)

Perioperativ systemisk kemoterapi:

13. Neoadjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt. (D)

14. Adjuverende kemoterapi anbefales ikke rutinemæssigt. (D)

Systemisk onkologisk behandling ved inoperabel eller metastatisk sygdom:

15. Patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom skal behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer – læs [her](#). (B)
16. Hos patienter med lokalavanceret sygdom kan overvejes nefroureterektomi i tilfælde af operabel resttumor. [D]

Litteratur og evidensgennemgang**Strålebehandling:****Kurativt interderet strålebehandling:**

Radikal kirurgi er standardbehandlingen af øvre uroteltumorer. Ved inoperabel eller lokalavanceret sygdom er det i et lille retrospektivt studie(68)[2c] og i en case-rapport (69)[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 nylig 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 (70)[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(71)[2b]. Det retrospektive registerbaserede observationsstudie inkluderede 260 patienter, hvoraf 6,1% opnåede komplet remission efter ikke nærmere specificeret neoadjuverende kemoterapi(72)[2c].

Indtil der foreligger prospektive, randomiserede data, kan neoadjuverende kemoterapi ikke anbefales rutinemæssigt.

Adjuverende kemoterapi:

Et prospektivt randomiseret fase 3 studie publiceret i 2020, POUT-studiet (73)[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 \geq 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 sygdomsspecifik overlevelse (DFS) (HR 0,45), med en estimeret forlænget 3 års DFS på 71% vs 46%. Data for overall survival (OS) foreligger endnu ikke, men er planlagt når data er mature. Der blev ikke rapporteret behandlingsrelaterede dødsfald.

Herudover foreligger der flere større retrospektive studier; hvor man har undersøgt effekten af adjuverende kemoterapi (74-77)[2c]. Et amerikansk studie(74)[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(75)[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 endnu ikke er rapporteret overlevedesdata samt 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.

Indtil der foreligger data for overlevelsesgevinst, kan adjuverende kemoterapi ikke anbefales rutinemæssigt.

Systemisk onkologisk behandling ved 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 lille subgruppe af den samlede forsøgspopulation.

En meta-analyse af 3 randomiserede EORTC-studier viste, at primærtumors lokalisation ingen indvirkning havde på PFS eller OS ved behandling med 1. linje platin-baseret kemoterapi (herunder Cisplatin-Gemcitabin og MVAC)(78)[1a]. Ligeledes viste et japansk retrospektivt multicenter studie ingen forskel i respons rater og overlevelse ved platin-baseret kemoterapi(79)[2b]

Foreliggende studier af behandling med immun-checkpoint hæmmer (PD-1/PD-L1) i 1. linje har generelt kun inkluderet få patienter med øvre uroteltumor, men med responsrater på hhv. 39% for Atezolizumab(80)[2b] og 22% for Pembrolizumab(81)[2b] ved øvre urotelialtumor synes effekten sammenlignelig med resultaterne for tumorer med udgangspunkt i blæren

Ved behandling med immun-checkpoint hæmmer i 2. linje er data lidt mere solide. Der foreligger data fra et randomiseret fase 3 studie med Pembrolizumab(82)[1b], hvor 75 ud af 542 inkluderede patienter havde øvre uroteliumtumor. Subgruppeanalysen viste, at disse patienter havde lige så god effekt af Pembrolizumab som af standard kemoterapi med HR 0,53 (95%CI 0.28-1.01). Resultatet var dog kun borderline signifikant, formentlig grundet det lille antal patienter i subgruppen.

Data for 2. linje kemoterapi med Vinflunin(83)[4] samt for andre PD-1/PD-L1 hæmmere(84)[2b] er på nuværende tidspunkt sparsomme.

Patientværdier og – præferencer

Da behandling med immunterapi i form af immun-checkpoint hæmmer generelt er forbundet med betydeligt færre bivirkninger end platinbaseret kemoterapi, og ifølge de foreliggende studier har en sammenlignelig chance for effekt, kan der fra patientside være et ønske om at afprøve immunterapi som 1. linje behandling. Gældende myndighedsanbefalinger tillader dog kun anvendelse af immunterapi som 1. linje behandling til patienter, hvis tumorer overudtrykker PD-L1 receptoren.

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(85). 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 kemoterapi. Ud fra foreliggende data kan perioperativ kemoterapi dog ikke anbefales anvendt rutinemæssigt men kun i protokolleret regi(75, 76).

Systemisk onkologisk behandling ved inoperabel eller metastatisk sygdom:

Skønt der er påvist signifikante forskelle i den biologiske opførsel af øvre uroteliumtumor versus uroteliumtumor i blæren, har deres fælles morfologi og patogenese gjort, at man ikke har skelnet mellem disse sygdomme i behandlingen af ikke-operabel sygdom. Kemoterapi i form af Cisplatin-baseret (og i tilfælde af utilstrækkelig nyrefunktion Carboplatin-baseret) kombinationsbehandling synes velindiceret ved lokalavanceret og/eller dissemineret øvre uroteltumor ligesom ved uroteltumor i blæren. I enkelte af de foreliggende randomiserede undersøgelser af metastatisk urotelsygdom er der lavet særskilte overlevelsesanalyser (subgruppeanalyser), som synes at dokumentere en større gevinst ved blærekræft end ved øvre uroteltumorer(86).

Ved svigt af platinbaseret førstelinjebehandling er der indikation af effekt af andenlinjebehandling med vinflunin fra subgruppeanalyse af fase II data(87), om end data herfor er mindre solide som følge af den langt lavere hyppighed af tumorer i øvre urinveje. Det samme gør sig gældende for immun-checkpoint hæmmere og vinflunin. Baseret på foreliggende evidens er anbefalingen, at patienter med inoperabel eller metastatisk sygdom i øvre urinveje behandles i henhold til anbefalingerne for avanceret blærecancer. Selv om evidens

ikke foreligger, forekommer det relevant, at tilbyde nefroureterektomi til patienter med lokalavanceret sygdom i tilfælde af operabel resttumor(88).

4. Referencer

1. Sundhedsdatastyrelsen. 2019 [Available from: <https://www.esundhed.dk/Registre/Cancerregisteret/Nye-kræfttilfaelde>.
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. Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int.* 2005;95(6):791-3.
14. 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.
15. Cosyns JP. Aristolochic acid and 'Chinese herbs nephropathy': a review of the evidence to date. *Drug Saf.* 2003;26(1):33-48.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. EAU. Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma 2020 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/upper-urinary-tract-urothelial-cell-carcinoma/>].
 20. 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.
 21. Vemana G, Kim EH, Bhayani SB, Vetter JM, Strobe 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. Williams SK, Denton KJ, Minervini A, Oxley J, Khastagir 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.
 31. 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.
 32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Roupret M, Hupertan V, Traxer O, Loison G, Chartier-Kastler E, Conort P, et al. Comparison of open nephroureterectomy and ureteroscopy and percutaneous management of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology.* 2006;67(6):1181-7.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Capitano 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.

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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).
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.

77. 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.
78. Moschini M, Shariat SF, Rouprêt M, De Santis M, Bellmunt J, Sternberg CN, et al. Impact of Primary Tumor Location on Survival from the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Advanced Urothelial Cancer Studies. *J Urol*. 2018;199(5):1149-57.
79. Kikuchi E, Miyazaki J, Yuge K, Hagiwara M, Ichioka D, Inoue T, et al. Do metastatic upper tract urothelial carcinoma and bladder carcinoma have similar clinical responses to systemic chemotherapy? A Japanese multi-institutional experience. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(2):163-9.
80. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
81. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-92.
82. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2017;376(11):1015-26.
83. Heers H, P DEG, Goebell PJ, Matz U, W DES, Edlich B, et al. Vinflunine in the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma - Subgroup Analysis of an Observational Study. *Anticancer Res*. 2017;37(11):6437-42.
84. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):312-22.
85. 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.
86. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1107-13.
87. Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM, Pili R, Petrylak D, Sternberg CN, et al. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer*. 2009;115(18):4110-7.
88. 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 2020 retningslinjerne for behandling, herunder lokalbehandling, radikal kirurgi, onkologisk behandling og opfølgning, er sket ved konvertering og opdatering fra 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.

Der er bl.a søgt på følgende keywords:

Nephroureterectomy, upper urothelial tumor, lymphadenectomy, bladder cuff, 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.

Ansvar 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.

Formulering af anbefalinger

De konkrete anbefalinger er fremkommet ved en konvertering og opdatering af de allerede eksisterende retningslinjer fra DaBlaCa: *Nationale kliniske retningslinjer for behandlingen af blæretumorer i Danmark* af 2017. Denne konvertering og opdatering er foretaget af DaBlaCas medlemmer i samarbejde med reservelæge 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 styregruppemøderne d. 24-25 oktober 2019 samt 15. maj 2020, 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 og 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.

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

DaBlaCa består af:

Fra Dansk Urologisk Selskab:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Knud Fabrin, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Juan Luis Vásquez, afdelingslæge, PhD, Roskilde Sygehus Region Sjælland

Ulla Nordström Joensen, afdelingslæge, PhD, Rigshospitalet

Thor Knak Jensen, overlæge, Odense Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Klinisk Onkologi:

Mads Agerbæk, overlæge, Aarhus Universitetshospital

Line Hammer Dohn, afdelingslæge, PhD, Herlev Hospital

Andreas Carus, overlæge, Aalborg Universitetshospital

Fra Dansk Selskab for Patologi og Cytologi:

Thomas Hasselager, overlæge, Herlev Hospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, 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

Ingen af gruppens medlemmer har interessekonflikter.

Konverteringen af retningslinjerne er gjort i samarbejde med:

Linea Blichert-Refsgaard, reservelæge, PhD-studerende, Aarhus Universitetshospital

6. Monitoreringsplan

Tumorer i øvre urinveje er aktuelt ikke dækket af en national kvalitetsdatabase under RKKP eller 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 – Søgestrategi

((nephroureterectomy) AND ((upper urothelial tumor) OR (lymphadenectomy) OR (bladder cuff) OR (robot assisted) OR (mitomycin))

((mitomycin c[MeSH Terms]) AND ((cancer of the ureter[MeSH Terms])) OR ("nephroureterectomy"[MeSH Terms]))

Søgestreng (PUBMED): "radiotherapy" AND "upper tract urothelial carcinoma"

Søgestreng PUBMED: "neoadjuvant chemotherapy" AND "upper tract urothelial carcinoma"

Søgestreng PUBMED: "adjuvant chemotherapy" AND "upper tract urothelial carcinoma"

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). 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, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. 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: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

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.

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/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/beskrivelser>

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