



Udredning af uroteliale tumorer i øvre urinveje

– Patologi, histologi og diagnostik

Version 2.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. maj 2023 (DaBlaCa)

Administrativ godkendelse

21. august 2023 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 3. maj 2024

INDEKSERING

DaBlaCa, uroteliale tumorer, øvre urinveje,
udredning, patologi, histologi, diagnostik

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	3
Anmeldelsespligt	3
Tumorbeskrivelse:	3
Diagnostik.....	3
Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC).....	5
Billeddiagnostik.....	5
2. Introduktion	6
3. Grundlag	8
Anmeldelsespligt	8
Tumorbeskrivelse:	9
Diagnostik.....	10
Hereditær non-polypøs colon cancer (HNPCC).....	13
Billeddiagnostik.....	15
4. Referencer	18
5. Metode	21
6. Monitorering	23
7. Bilag	25
Bilag 1 – Søgestrategi	25
Bilag 2 – Hjemmesider til brug ved anmeldelsespligt	26
Bilag 3: 8. udgave af TNM klassifikationen fra UICC:	27
Bilag 4: Billeddiagnostiske undersøgelser ved øvre uroteltumorer	28
8. Om denne kliniske retningslinje.....	29

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring <i>Beskriv kort de udførte ændringer ud for det relevante afsnit, så det er tydeligt, hvilke ændringer der er foretaget og hvorfor</i>
Anbefalinger	<p>I afsnittet <i>Tumorbeskrivelse: Anbefaling 4</i> vedr. tumorgrad og klassifikation</p> <p>Inddelingen af uroteliale tumorer anbefales iht. WHO's klassifikation, 5. udgave (ændret fra 4. udgave).</p> <p>Implikationer: Ingen</p> <p>I afsnittet vedr. HNPCC:</p> <p>Ændres fra:</p> <p><i>"Der bør tilbydes screening med ultralydsscanning, urinstix og urincytologi minimum hvert andet år fra 35 års alderen hos patienter med MSH2 mutationen ved HNPCC"</i></p> <p>Til:</p> <p><i>"Der bør tilbydes screening med ultralydsscanning, urinstix og urincytologi minimum <u>hvert år</u> fra 35 års alderen hos patienter med MSH2 mutationen ved HNPCC"</i></p> <p>Desuden indsættes følgende nye anbefaling (17):</p> <p><i>"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."</i></p> <p>Implikationer:</p> <p>Ændringen fra hvert andet til hvert år er efter anvisningerne fra den nationale HNPCC gruppe. Dette vil umiddelbart fordoble antallet af kontroller, men det formodes at være en mindre patientgruppe. Rationalet bag at øge hyppigheden vil blive undersøgt og evalueret i den kommende tid.</p> <p>Vedr. anbefaling 17:</p> <p>Disse undersøgelser er allerede rutineundersøgelser på de danske patologiske afdelinger.</p>

1. Anbefalinger (Quick guide)

Anmeldelsespligt

1. Tumorer udgående fra øvre urinveje er anmeldelsespligtige til Cancerregistret (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 3).
4. Tumorgrad og klassifikation (D):
 - Uroteliale tumorer inddeles i hht. WHO's klassifikation, 5. udgave
5. De regionale lymfeknuder defineres som (D):
 - Tumorer i pelvis og øvre ureter: Lymfeknuder i nyrehilus samt para-aortiske og para-cavale lymfeknuder
 - Tumorer i midterste og nedre ureter: 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 årsag¹

¹ Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulationsbehandling, 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 opfølgingsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder

Patienter, der følges i et fast opfølgingsprogram 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: "[Udredning af blæretumorer. Patologi, histologi og diagnostik](#)". 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 følgende: 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 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. Stadiet inddelingen bør ikke være mere end fire uger gammel ved behandlingsstart (D)

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). Desuden er lokalbehandling med deraf følgende 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 nedenstående) og ved Balkan nefritis er der en øget risiko for udvikling af uroteliale tumorer i øvre urinveje. Balkan nefritis skyldes eksponering for de på Balkan endemisk forekommende planter *Aristolochia fangchi* og *Aristolochia clematis*, der indeholder Aristolochic-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 uretertumor. **Hæmaturi er hovedsymptomet hos op mod 80%** af symptomatiske patienter og kan være såvel mikroskopisk som makroskopisk med koagelafgang og deraf følgende ureterkolikker. Almensymptomer med træthed, vægttab og anæmi er sjældnere og er ofte associeret med metastatisk sygdom og dårlig prognose(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.

Formålet med denne specifikke retningslinje er, at danne et håndterbart arbejdsredskab til brug i den kliniske hverdag under udredningen af tumorer i øvre urinveje. Den korrekte udredning, herunder patologi, histologi og diagnostik, er afgørende for at patienten modtager den rette 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 og diagnostikken 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. (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:

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 [Fællesindhold for basisregistrering af sygehuspatienter.](#)

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 2.

Tumorbekrivelse:

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 3)**

4. Tumograd og klassifikation (D):

- **Uroteliale tumorer inddeles i hht. WHO's klassifikation, 5. udgave**

5. De regionale lymfeknuder defineres som (D):

- **Tumorer i pelvis og øvre ureter: Lymfeknuder i nyrehilus samt para-aortiske og para-cavale lymfeknuder**
- **Tumorer i midterste og nedre ureter: 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>[Blaerecancer.pdf](#)

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingerne vedr. tumorbeskrivelse bygger på en systematisk klassifikation af sygdomme (TNM) (20)[5] og en WHO godkendt ekspert klassifikation/subklassifikation af uroteliale tumorer (21) [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 blæreretningslinjen](#)).

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 årsag²
- 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 opfølgingsregime med skopi eller billeddiagnostik får påvist ny tumor i blæren, nyrebækken eller urinleder.

Patienter, der følges i et fast opfølgingsprogram 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: "[Udredning af blæretumorer. Patologi, histologi og diagnostik](#)".

Hele kræftpakke dokumentet 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)

² Anden åbenbar årsag kan f.eks. være dysreguleret antikoagulansbehandling, 1. gangs dyrkningsverificeret urinvejsbetændelse og hæmaturi efter urinretention.

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. (level 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 nefroureterektomi 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% (22) [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 ureteroskopi opsamlet) 75% (23) [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(24) [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 (25)[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, $P = 0.03$).

Nødvendighed af ureteroskopi og biopsi inden nefroureterektomi ved større tumores

Her henvises til retningslinjen om behandling af UTUC, hvor evidens og anbefalinger om tilbud om lokal eller radikal behandling af UTUC er beskrevet.

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(26)[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(27, 28). Der henvises i øvrigt til retningslinjen om behandling af UTUC, hvor evidens og kriterier for anbefaling om tilbud om lokal eller radikal behandling af UTUC er beskrevet.

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(24), 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(29, 30). 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 urincytopologi 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(31) [2c].

Herudover kan fremhæves et dansk studie vedr relevans af anvendelse af urincytopologi(32) [2c].

Studiet gennemgik i alt 3411 slægtinge 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 urincytopologi fra Dansk Patologidatabase. Sensitiviteten for urincytopologi 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(31, 33-35).

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 urincytopologi hvert til hvert andet år fra 30-35 års alderen(36).

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 patologi-afdelinger. Undersøgelsen bør foretages på alle 1. gangs UTUC, både invasive og non invasive tumorer, såfremt der er tilstrækkeligt væv, idet noget ureterskopisk 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 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. Stadietinddelingen 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(37) [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(38) [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 stadietinddeling af blærecancer, som ikke rekommanderes i disse retningslinier.

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 stadietinddeling af tumorer i øvre urinveje. Det største studie af primær lymfeknudemetastaser 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)(39) [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 metastasesuspekter 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 akkuratess 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 metastasesuspekter lymfeknuder på FDG-PET-CT skanning end for patienter uden metastasesuspekter 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 (40)[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 akkuratess 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 metastasesuspekterede lymfeknuder på FDG-PET skanningen (41)[2b]. Hos tre patienter kunne dette bekræftes histopatologisk. I dette studie blev der ikke beskrevet fjerne metastaser.

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(42). 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

Påvisning af urinvejscancer (udredning af hæmaturi):

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(43, 44).

CT-urografi er den mest sensitive undersøgelse for både nyre- og urinvejscancer(37) 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(38). 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 fremgår 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(41, 45), ligesom det tyder på, at patienter med FDG PET/CT positive fund forud for operation har dårligere recidivfri overlevelse i forhold til de patienter som ikke har metastasesuspekterede lymfeknuder ved FDG PET/CT før operationen(40). 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 4.

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. James D. Brierley MKGCW. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition 2016.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Grasso M, Fraiman M, Levine M. Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper urinary tract urothelial malignancies. *Urology.* 1999;54(2):240-6.
28. 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.
29. Hafner C, Knuechel R, Zanardo L, Dietmaier W, Blaszyk H, Chevillat 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Roupert 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.
34. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer.* 1993;71(3):677-85.
35. 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.
36. 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.
37. 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.

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A. Imaging of bladder cancer. *Radiologic clinics of North America*. 2007;45(1):183-205.
44. Blake MA, Kalra MK. Imaging of urinary tract tumors. *Cancer Treatment and Research*. 2008;143:299-317.
45. 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.

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 2023 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 1

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 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 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 åbenlys 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. 12. maj 2023, 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

Ej anført.

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:

21. august 2023

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:

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

Gitte W. Lam, overlæge, Herlev Hospital

Astrid Helene Livbjerg, afdelingslæge, Aalborg Universitetshospital

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

Ulla Nordström Joensen, overlæge, PhD, Rigshospitalet

Lasse Bro, 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
Mie Emilie Kristensen, overlæge, Aarhus universitetshospital

Fra Dansk Radiologisk Selskab:

Claus V. Jensen, overlæge, Rigshospitalet

Fra Dansk Selskab for Molekylær Medicin:

Lars Dyrskjøl 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, reservelæge, PhD, Aarhus Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Nogle af forfatterene til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022/2023. 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. 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>

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaBlaCa i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

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

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

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). Uretereroscopy 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 kommentarer ekskluderet.

Bilag 2 – 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 3: 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 naborganer 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 <i>(Mx er udgået i forbindelse med den officielle TNM-klassifikation fra UICC, men bibeholdt som kodningsmulighed i DK)</i>
M1	Fjernmetastaser incl. ikke-regionale lymfeknudemetastaser

Bilag 4: 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 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, 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 RKKP.