

ΟΥΡΟΘΗΛΙΑΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ

M. Rouprêt, P. Gontero (Chair), E. Birtle, E.M. Compérat,
J.L. Dominguez-Escrig, F. Liedberg, P. Mariappan, A. Masson-
Lecomte, A.H. Mostafid, B.W.G. van Rhijn, T. Seisen, S.F. Shariat,
E.N. Xylinas
Patient Advocates: I. Gürses Andersson, R. Wood
Guidelines Associates: O. Capoun, B. Pradere, B.P. Rai, F. Soria,
V. Soukup

Επιδημιολογία.

Ο ουροθηλιακός καρκίνος του ανώτερου ουροποιητικού είναι σπάνιος και συνιστά περίπου το 5-10% των ουροθηλιακών καρκίνων. Έχουν παρόμοια μορφολογία με τους καρκίνους της ουροδόχου κύστης και σχεδόν όλα τα καρκινώματα του ανώτερου ουροποιητικού προέρχονται από το ουροθήλιο.

Συστάσεις	Βαθμός Σύστασης
Ελέγξτε τον ασθενή που έχει οικογενειακό ιστορικό με βάση τα κριτήρια του Άμστερνταμ για να ανακαλύψετε ασθενείς με καρκίνο του ουροθηλίου στο ανώτερο ουροποιητικό	Ασθενής
Ελέγξτε την έκθεση του ασθενούς στο κάπνισμα και στο αριστοχολικό οξύ.	Ασθενής

Συστήματα σταδιοποίησης και ταξινόμησης του βαθμού κακοήθειας

Για την σταδιοποίηση και ταξινόμηση του βαθμού κακοήθειας των όγκων του ουροθηλίου στην νεφρική πύελο και τον ουρητήρα χρησιμοποιείται το σύστημα TNM του 2017.

Βαθμός κακοήθειας.

Το σύστημα της ταξινόμησης της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας του 2022 διαφοροποιεί τους όγκους οι οποίοι δεν είναι διηθητικοί σε:

- Θηλωματώδη ουροθηλιακή νεοπλασία χαμηλού δυναμικού κακοήθειας.
- Ουροθηλιακό καρκίνο, θηλωματώδη, χαμηλού βαθμού κακοήθειας.
- Ουροθηλιακό καρκίνο, θηλωματώδη, υψηλού βαθμού κακοήθειας.

Επιπλέον το ανωτέρω σύστημα καθορίζει τις επίπεδες αλλοιώσεις ως καρκίνωμα in situ και της διαχωρίζει από το διηθητικό καρκίνωμα.

Οι όγκοι του ανώτερου ουροποιητικού με χαμηλό δυναμικό κακοήθειας είναι πολύ σπάνιοι.

Σύστημα σταδιοποίησης TNM 2017

Πρωτοπαθής όγκος.

- **TX** δεν μπορεί να καθοριστεί η ύπαρξη ή μη πρωτοπαθούς όγκου.
- **T0** δεν υπάρχει ύπαρξη πρωτοπαθούς όγκου
 - Ta** θηλώδες καρκίνωμα μη διηθητικό.
 - Tis** καρκίνωμα in situ.
- **T1** ο όγκος διηθεί τον υπό του επιθηλίου συνδετικό ιστό.
- **T2** ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα

- **T3** Όγκος στην νεφρική πύελο που διηθεί πέρα από το μυϊκό χιτώνα στο περινεφρικό λίπος ή στο νεφρικό παρέγχυμα. Όγκος του ουρητήρα που διηθεί πέρα από τον μυϊκό χιτώνα στο λίπος γύρω από τον ουρητήρα.
- **T4** όγκος διηθεί γειτονικά όργανα ή διαμέσου του νεφρού το περινεφρικό λίπος.

Επιχώριοι λεμφαδένες.

- **NX** δεν μπορεί να καθοριστεί εάν υπάρχουν διηθημένοι ή μη επιχώριοι λεμφαδένες.
- **N0** δεν υπάρχει μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες.
- **N1** μετάσταση σε έναν μονήρη λεμφαδένα μεγέθους μικρότερου ή ίσου των δύο εκατοστών στην μέγιστη διάμετρο του.
- **N2** μετάσταση σε έναν μονήρη λεμφαδένα μεγαλύτερο από δύο εκατοστά σε μέγεθος ή μετάσταση σε πολλαπλούς λεμφαδένες.

Απομακρυσμένη μετάσταση

- **M0** δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
- **M1** υπάρχει ένδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων.

Διάγνωση

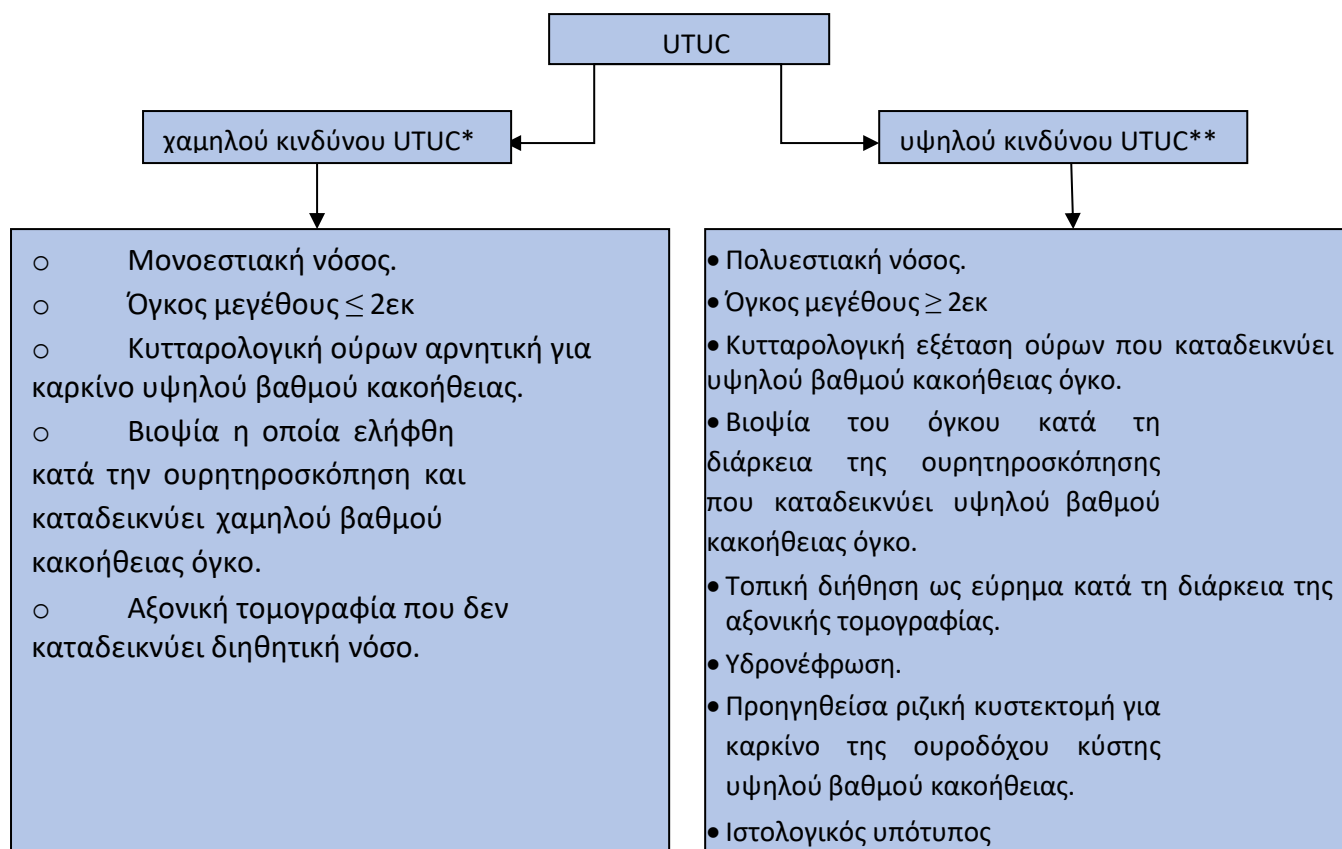
Οι ουροθηλιακοί καρκίνοι του ανώτερου ουροποιητικού διαγιγνώσκονται με τη βοήθεια της απεικόνισης, της κυστεοσκόπησης, της κυτταρολογικής εξέτασης των ούρων, και της διαγνωστικής ουρητηροσκόπησης. Η αξονική ουρογραφία έχει την υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια από όλες τις απεικονιστικές μεθόδους. Σε περίπτωση που γίνεται σύσταση για συντηρητική θεραπεία, απαιτείται προεγχειρητικά η ουρητηροσκοπική επισκόπηση και εκτίμηση του όγκου.

Συστάσεις	Βαθμός Σύστασης
Πραγματοποιείτε μία ουρηθροκυστεοσκόπηση για να αποκλείσετε την ύπαρξη καρκίνου στην ουροδόχο κύστη.	Ισχυρή
Πραγματοποιείτε μία αξονική ουρογραφία για να θέσετε την διάγνωση και να πραγματοποιήσετε την σταδιοποίηση του όγκου	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε την διαγνωστική ουρητηροσκόπηση και την βιοψία του όγκου εάν η απεικονιστική μέθοδος και η κυτταρολογική εξέταση των ούρων δεν επαρκούν για να τεθεί η διάγνωση και/ή να πραγματοποιηθεί η ταξινόμηση του όγκου και του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε μαγνητική ουρογραφία η εξέταση PET / CT όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή αντενδείκνυται η αξονική τομογραφία	Ασθενής

Πρόγνωση

Ο διηθητικός καρκίνος του ουροθηλίου του ανώτερου ουροποιητικού συνήθως έχει πολύ κακή πρόγνωση. Οι παράγοντες τους οποίους πρέπει να λαμβάνουμε υπόψη για την ταξινόμηση του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου είναι στην εικόνα 1.

Εικόνα 1 . Ταξινόμηση ομάδας κινδύνου για μη μεταστατικό UTUC



*απαιτείται η ύπαρξη όλων των παρακάτω παραγόντων

**απαιτείται η ύπαρξη οποιουδήποτε από τους παρακάτω παράγοντες

Ταξινόμηση του κινδύνου

Η σταδιοποίηση του όγκου είναι δύσκολο να γίνει κλινικά στο ουροθηλιακό καρκίνωμα του ανώτερου ουροποιητικού και γι' αυτό είναι σωστό να ταξινομούμε, όσον αφορά τον κίνδυνο, τους ασθενείς σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου με σκοπό να αποκαλύψουμε αυτούς τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι να κερδίσουν από μία θεραπεία διαφύλαξης του νεφρού. Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την συμβουλή των αρρώστων κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τους αλλά ακόμα και για την χορήγηση χημειοθεραπείας περιεγχειρητικά.

Συστάσεις	Βαθμός σύστασης
Χρησιμοποιήστε προγνωστικούς παράγοντες για να ταξινομήσετε τους ασθενείς για θεραπευτική αντιμετώπιση	Ασθενής

Θεραπευτική προσέγγιση.

Εντοπισμένη νόσος.

Χειρουργική που σέβεται και διατηρεί το νεφρό.

Η έννοια της χειρουργικής που σέβεται και διατηρεί το νεφρό για το ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροφόρας οδού χαμηλού κινδύνου συνίσταται σε χειρουργείο που διατηρεί το σύστοιχο νεφρό και θα πρέπει να συζητιέται σαν επιλογή σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών χαμηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την λειτουργικότητα του εταίρου νεφρού.

Η χειρουργική κατά την οποία διατηρείται ο νεφρός επιτρέπει να αποφύγει ο ασθενής την νοσηρότητα που σχετίζεται με την ανοιχτή ριζική χειρουργική χωρίς να βάλει σε κίνδυνο το Ογκολογικό αποτέλεσμα και την λειτουργία του νεφρού. Επίσης η προσέγγιση αυτή πρέπει να εκτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή μονήρη νεφρό, καταστάσεις που πιθανόν να αποτελούν και απόλυτη ένδειξη.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Προσφέρετε θεραπεία διατήρησης του νεφρού σαν την πρώτη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με όγκους χαμηλού κινδύνου	Ισχυρή

Η ενστάλαξη BCG ή μιτομυκίνης C στο αποχετευτικό σύστημα μέσω διαδερμικής νεφροστομίας, ή μέσω ενός ουρητηρικό καθετήρα τεχνικά είναι εφικτή μετά από τη θεραπεία διατήρησης του νεφρού, ή για την θεραπεία ενός καρκινώματος in situ. Παρόλα αυτά τα πλεονεκτήματα της θεραπείας αυτής δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

Μη μεταστατική νόσος υψηλού κινδύνου.

Ριζική νεφροουρητηρεκτομή.

Η ανοικτή νεφροουρητηρεκτομή με αφαίρεση ενός τμήματος της ουροδόχου κύστης αποτελεί την θεραπεία εκλογής για το ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης οδού υψηλού κινδύνου, ανεξάρτητα από την εντόπιση του όγκου. Ελάχιστα παρεμβατικές προσεγγίσεις όπως για παράδειγμα αμιγής λαπαροσκοπική και / ή ρομποτικά υποβοηθούμενη νεφροουρητηρεκτομή έχουν δείξει σε έμπειρα χέρια τα ίδια ογκολογικά αποτελέσματα.

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σχετίζεται με σημαντική υποσταδιοποίηση κατά το χειρουργείο και εν τέλει την επιβίωση, όταν συγκρίνεται με μόνο την νεφροουρητηρεκτομή.

Η επικουρική χημειοθεραπεία σχετίστηκε μόνο με την ολική επιβίωση σε ασθενείς με αμιγές ουροθηλιακό καρκίνωμα και το βασικό μειονέκτημα της επικουρικής χημειοθεραπείας, για τον προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο της ανώτερης οδού,

παραμένει η περιορισμένη ικανότητα να χορηγηθεί πλήρης δόση ενός σχήματος βασισμένο στην σισπλατίνη μετά την νεφροουρητηρεκτομή, δοθέντος ότι το χειρουργείο αυτό είναι πολύ πιθανό να επηρεάσει την νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων οι οποίοι μετά την νεφροουρητηρεκτομή δεν είναι ικανοί για να λάβουν ένα σχήμα βασισμένο στην σισπλατίνη, εισαγωγική χημειοθεραπεία με ακτινολογικό έλεγχο και κυτταρομειωτική χειρουργική πιθανόν να αποτελούν μία θεραπευτική επιλογή.

Η χορήγηση μίας μονήρους ενδοκυστικής δόσης χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά (μιτομυκίνης C, pirarubicin), δύο έως 10 μέρες μετά το χειρουργείο ελαττώνει τον κίνδυνο υποτροπής εντός της ουροδόχου κύστης για τα πρώτα χρόνια μετά από την νεφροουρητηρεκτομή.

Πρόδρομα αποτελέσματα από μελέτες έχουν δείξει μία βελτίωση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση των ασθενών όταν χορηγείται επικουρική ανοσοθεραπεία (nivolumab) (Opdivo)

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Πραγματοποιήστε ριζική νεφροουρητηρεκτομή σε ασθενείς με μη μεταστατικό υψηλού κινδύνου ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροφόρου οδού.	Ισχυρή
Πραγματοποιήστε ανοιχτή νεφροουρητηρεκτομή σε ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροφόρου οδού που δεν περιορίζεται στο όργανο	Ασθενής
Πραγματοποιήστε μία λεμφαδεκτομή βασισμένη σε διάγραμμα σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου μη μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροφόρου οδού.	Ασθενής
Χορηγήστε μετεγχειρητικά συστηματική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υψηλού κινδύνου μη μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα της ανώτερης ουροφόρου οδού.	Ισχυρή
Χορηγήστε μετεγχειρητικά ενδοκυστική χημειοθεραπεία για να ελαττώσετε την πιθανότητα υποτροπής της νόσου εντός της ουροδόχου κύστης.	Ισχυρή
Συζητήστε την επικουρική ανοσοθεραπεία με nivolumab σε ασθενείς που δεν είναι ικανοί ή αρνούνται να λάβουν θεραπεία με πλατίνη για pT3 ή/και N+ μετά από ριζική νεφροουρητηρεκτομή ή για pT2 ή/και pN+ μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ριζική νεφροουρητηρεκτομή	Ασθενής
Προσφέρετε τελική ουρητηρεκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς με υψηλού κινδύνου όγκους που είναι περιορισμένοι στο κάτω άκρο του ουρητήρα.	Ασθενής
Προσφέρετε θεραπεία διατήρησης του νεφρού σε υψηλού κινδύνου ασθενείς κατόπιν συνεννόησης με τον ασθενή και κατά περίπτωση	Ισχυρή

Μεταστατική νόσος

Η ριζική νεφροουρητηρεκτομή δεν έχει κανένα πλεονέκτημα επί μεταστατικής νόσου αλλά μπορεί να αποτελεί μέρος μίας παρηγορητικής θεραπείας. Καθώς οι όγκοι του ανώτερου ουροποιητικού είναι στην πλειοψηφία τους ουροθηλιακά καρκινώματα, η εφαρμογή χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, θα έχει τα ίδια αποτελέσματα με την χημειοθεραπεία επί καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή δεδομένα για να προκύψουν συστάσεις.

Υπάρχουν δεδομένα για την εφαρμογή συστηματικών θεραπειών, τόσο ως πρώτη γραμμής θεραπεία όσο και σαν δεύτερης γραμμής θεραπείας. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και υποστηρίζουν την θεραπεία με ορισμένα φάρμακα.

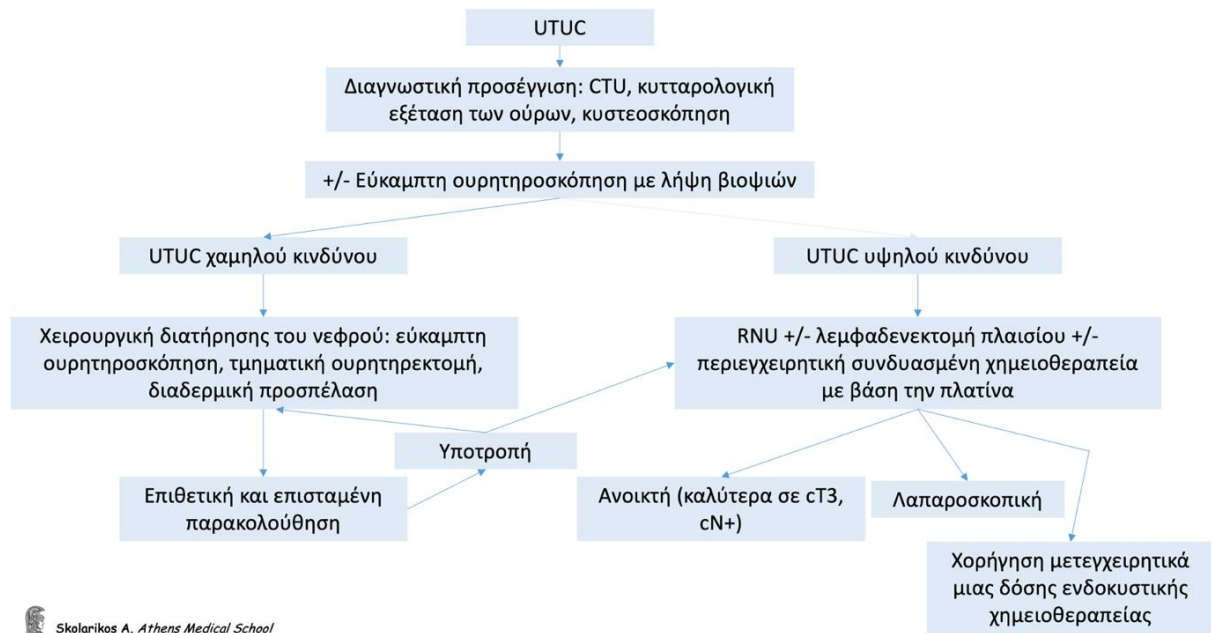
Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που δύναται να λάβουν χημειοθεραπεία	
Προσφέρετε θεραπεία με χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα	Ισχυρή
Προσφέρετε χημειοθεραπεία με βάση τη cisplatin όπως gemcitabine/cisplatin ή HD-MVAC σε ασθενείς που δύναται να λάβουν cisplatin	Ισχυρή
Χρησιμοποιήστε θεραπεία συντήρησης με avelumab σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν πρόοδο της νόσου μετά από 4 με 6 κύκλους με γεμισιταμίνη και σισπλατίνη.	Ισχυρή
Πρώτης γραμμής θεραπείας σε ασθενείς που δεν δύναται να λάβουν χημειοθεραπεία με cisplatin ή carboplatin	
Προσφέρετε gemcitabine/carboplatin χημειοθεραπεία σε ασθενείς που δεν δύναται να λάβουν cisplatin	Ισχυρή
Προσφέρετε αναστολείς σημείων ελέγχου pembrolizumab ή atezolizumab σε ασθενείς με PD-L1 θετικούς όγκους.	Ασθενής
Δεύτερης γραμμής θεραπεία	
Προσφέρετε αναστολείς σημείων ελέγχου pembrolizumab σε ασθενείς με πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα.	Ισχυρή
Προσφέρετε enfortumab vedotin σε ασθενείς με προηγηθείσα χημειοθεραπεία με βάση τη πλατίνα που έχουν πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με PD-1 ή PD-L1 αναστολέα	Ισχυρή
Προσφέρετε vinflunine μόνο σε ασθενείς με μεταστατική νόσο ως δεύτερης γραμμής θεραπεία εάν η ανοσοθεραπεία ή συνδυασμός με χημειοθεραπεία δεν είναι διαθέσιμη. Εναλλακτικά προσφέρετε vinflunine σαν τρίτη γραμμής θεραπεία.	Ισχυρή

Προσφέρετε erdafitinib σαν επακόλουθη θεραπεία σε ασθενείς με ανθεκτικούς στη θεραπεία με πλατίνα με FGFR DNA γενομικές απαλοίψεις (FGFR2/3 μεταλλαγές ή FGFR3 fusions)	Ασθενής
Πραγματοποιήστε ριζική νεφροουρητηρεκτομή ως παρηγορητική θεραπεία σε συμπτωματικούς ασθενείς με εξαιρέσιμους τοπικά προχωρημένους καρκίνους.	Ασθενής

Παρακολούθηση μετά την αρχική θεραπεία

- Σε όλες τις περιπτώσεις, θα πρέπει οι ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε ριζική θεραπεία να παρακολουθούνται κυρίως για να εντοπιστούν μετάχρονι καρκίνοι της ουροδόχου κύστης, καθώς επίσης διηθητικοί καρκίνοι, τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις. Όταν έχει εφαρμοστεί χειρουργική διατήρησης του νεφρού, θα πρέπει να παρακολουθείτε το ανώτερο ουροποιητικό καθώς μπορεί να έχει μεγάλο κίνδυνο για υποτροπή.

Σύσταση	Βαθμός σύστασης
Μετά από ριζική νεφροουρητηρεκτομή	
<i>Χαμηλού ρίσκου όγκοι</i>	
Πραγματοποιήστε κυστεοσκόπηση στους τρεις μήνες. Εάν η κυστεοσκόπηση αυτή είναι αρνητική, πραγματοποιήστε την επόμενη κυστεοσκόπηση μετά από εννέα μήνες και κατόπιν μία φορά το χρόνο για πέντε χρόνια	Ασθενής
<i>Υψηλού ρίσκου όγκοι</i>	
Πραγματοποιήστε κυστεοσκόπηση και κυτταρολογική εξέταση των ούρων στους τρεις μήνες. Εάν είναι αρνητικές, επαναλάβετε τις επόμενες κυστεοσκοπήσεις και τις κυτταρολογικές εξετάσεις κάθε τρεις μήνες για μία περίοδο δύο ετών, κατόπιν κάθε έξι μήνες έως τα πέντε χρόνια και έκτοτε μία φορά το χρόνο.	Ασθενής
Πραγματοποιήστε αξονική ουρογραφία και αξονική θώρακος κάθε 6 μήνες για τα πρώτα 2 έτη και μετά ετησίως	Ασθενής
Μετά από νεφρό-προστατευτική αντιμετώπιση.	
<i>Χαμηλού ρίσκου όγκοι</i>	
Πραγματοποιήστε κυστεοσκόπηση και αξονική ουρογραφία στους 3 και 6 μήνες και μετά μία φορά το χρόνο για πέντε χρόνια	Ασθενής
Πραγματοποιήστε ουρητηροσκόπηση στους τρεις μήνες εάν δεν έχει γίνει δεύτερη ουρητηροσκόπηση νωρίτερα	Ασθενής
<i>Υψηλού ρίσκου όγκοι</i>	
Πραγματοποιήστε κυστεοσκόπηση, κυτταρολογική εξέταση των ούρων, αξονική ουρογραφία και αξονική τομογραφία θώρακα στους 3 και 6 μήνες και κατόπιν μία φορά τον χρόνο.	Ασθενής
Πραγματοποιήστε ουρητηροσκόπηση και κυτταρολογική εξέταση in situ στους 3 και 6 μήνες.	Ασθενής



Skolarikos A. Athens Medical School

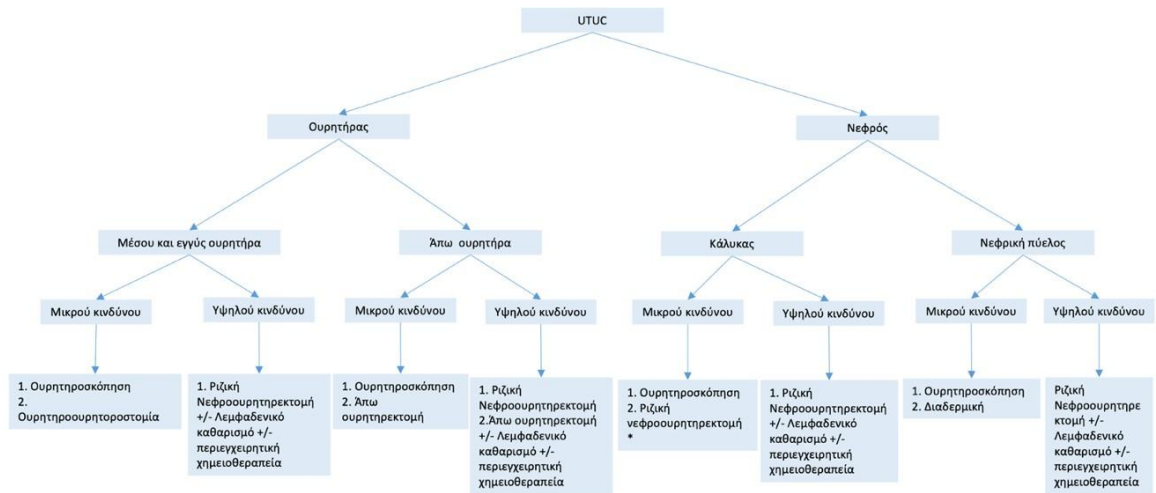
Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με μονήρη νεφρό σκεφτείτε μια πιο συντηρητική προσέγγιση

CTU: Αξονική ουρογραφία

RNU: ριζική νεφροουρητηρεκτομή

UTUC: Ουροθηλιακός καρκίνος ανώτερου ουροποιητικού

Εικόνα 1: Προτεινόμενο διάγραμμα αντιμετώπισης του UTUC



Skolarikos A. Athens Medical School

*Σε ασθενείς με μονήρη νεφρό, σκεφτείτε μια πιο συντηρητική προσέγγιση. UTUC: ουροθηλιακός καρκίνος ανώτερου ουροποιητικού

Εικόνα 2: Χειρουργική θεραπεία με βάση την εντόπιση και την ομάδα κινδύνου