



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Urachuscarcinom - pasienter behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge og gjennomgang av relevant litteratur

Thomas André Utnes

MED-3950 masteroppgave i medisin profesjonsstudium ved UiT Norges arktiske universitet, 2018. Kull 2013

Veileder: Erling Aarsæther

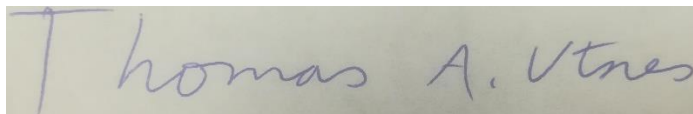


Forord

Til å begynne med var jeg veldig usikker på hva jeg skulle skrive masteroppgaven min om. Høsten 2016 fikk jeg høre at Erling Aarsæther ønsket en student til å skrive oppgave om en meget sjelden sykdom jeg så vidt hadde hørt om. Da jeg har en forkjærlighet for sjeldne sykdommer fattet dette raskt interessen min, og jeg og Aarsæther avtalte å møtes få dager etter, hvor vi diskuterte hva oppgaven skulle handle om.

Opprinnelig var planen å bare gjennomgå journalene til pasientene behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge og utføre statistiske analyser for å beregne overlevelse og prognostiske faktorer ved denne sykdommen. Det viste seg dessverre at vi skulle ende opp med å identifisere færre pasienter enn planlagt, noe som gjorde oss bekymret for at oppgaven skulle bli lite utfyllende. Vi bestemte oss derfor for å forkaste de statistiske analysene da vi hadde et så lite antall pasienter at vi ikke anså dette som hensiktsmessig, og kombinerte heller oppgaven med et litteraturstudium.

Jeg vil uttrykke en stor takk til min veileder, Erling Johan Aarsæther, for god hjelp og veiledning. Ved hjelp av epost og veiledermøter har jeg fått meget nyttige råd og tilbakemeldinger, samt hjelp med formuleringer og oppbygning av oppgaven.

A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light-colored background. The signature reads "Thomas A. Utnes".

Thomas A. Utnes

Tromsø, 28.05.18

Innholdsfortegnelse:

Forord.....	s. I
Sammendrag.....	s. IV
Begrepsavklaring.....	s. V
Forkortelser.....	s. VI
Innledning.....	s. 1
Introduksjon og formål.....	s. 1
Bakgrunn.....	s. 2
<i>Urachus</i>	s. 2
<i>Urachuscarcinom</i>	s. 2
<i>Epidemiologi</i>	s. 4
<i>Diagnostiske kriterier</i>	s. 4
<i>Tumorstadier</i>	s. 5
<i>Urachuscarcinom sammenlignet med non-urachale adenocarcinomer</i>	s. 6
<i>Behandling</i>	s. 6
Materiale og metode.....	s. 7
Resultater Case Serie.....	s. 11
Klinisk oppfølging.....	s. 12
Resultater Litteraturstudie.....	s. 13
Deskriptiv statistikk.....	s. 13
Prognostiske faktorer.....	s. 14
<i>Stadie-inndeling</i>	s. 14

<i>Tumorstørrelse</i>	s. 16
<i>Fjernmetastaser</i>	s. 16
<i>ECOG-status</i>	s. 17
<i>Differensieringsgrad</i>	s. 17
<i>Histologisk celletype</i>	s. 17
<i>Proteinmarkører</i>	s. 18
<i>Alder og kjønn</i>	s. 20
Behandling.....	s. 20
<i>Radikal vs. partiell cystektomi</i>	s. 20
<i>Lymfeknutetoilette</i>	s. 21
<i>Umbilektomi</i>	s. 22
<i>Frie marginer</i>	s. 23
<i>Adjuvant behandling</i>	s. 23
Diskusjon.....	s. 23
Forslag til retningslinjer for behandling.....	s. 26
Styrker og svakheter ved oppgaven.....	s. 28
Konklusjon.....	s. 30
Referanser.....	s. 31
Tabeller og figurer.....	s. 34
Vedlegg.....	s. 41
Sammendrag av kunnskapsevaluering av nøkkel-/hovedartikler.....	s. 41

Sammendrag

Bakgrunn: Urachus er den proximale dele av allantoisgangen mellom baktarm og umbilicus i fosterlivet. Denne skal degenerere til det mediane umbilicale ligament, men hos en betydelig andel av befolkningen blir det værende igjen urachale rester. Urachuscarinom er en sjelden kreftform som kan oppstå i en persisterende urachusrest. Grunnet urachus embryonale anatomi vil disse oftest forekomme langs blærens midtlinje, helst i blæretoppen. Disse tumorene utgjøres oftest av adenocarcinomer, men flere andre histologiske varianter er også beskrevet. Sykdommen har høy dødelighet med en 5-årsoverlevelse rapportert mellom 40-70%.

Metode: Vi inkluderte alle pasienter behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge med histologisk verifiserte carcinomer i midtlinjen av urinblæretoppen/fremre blærevegg med eller uten samtidig påvisning av persisterende urachusrest, og i fravær av lokalt infiltrerende adenocarcinom fra andre organer. Dette inkluderte 7 pasienter. I tillegg ble det utført systematisk litteratursøk i databasen Medline. Litteratursøket gav opprinnelig 547 artikler, og av disse kunne 19 inkluderes i studien.

Resultater: 4 av 7 pasienter døde under oppfølgingstiden, hvorav 1 døde av annen årsak enn kreft. Pasientene som døde hadde oftest høye sykdomsstadier. 4 av 7 ble behandlet med partiell og 3 av 7 med radikal cystektomi. Disse tre hadde henholdsvis de to høyeste sykdomsstadiene og den største tumoren. I litteraturstudiet finner vi flere prognostiske faktorer for overlevelse. Heriblant finner vi argumenter for å utføre lymfeknutetoilette hos samtlige pasienter behandlet med partiell cystektomi i kurativ hensikt.

Konklusjon: Resultatene fra UNN samsvarer i stor grad med tidligere publiserte materialer. Partiell cystektomi kan utføres med samme overlevelses-gevinst som radikal cystektomi ved tidlige stadier av sykdommen. Samtidig lymfeknutetoilette bør overveies, da risikoen for lymfeknutemetastaser i publiserte materialer ligger rundt 20%.

Begrepsavklaring

ECOG-status: Eastern Cooperative Oncology Group-status. Mål for kreftpasienters funksjonsnivå.

- 0: Helt aktiv. Kan utføre samme aktiviteter som før sykdom uten restriksjoner.
- 1: Redusert evne til å utføre fysisk anstrengende aktiviteter, men kan utføre lettere oppgaver som lett husarbeid, kontorarbeid osv.
- 2: Kan ta vare på seg selv, men kan ikke utføre arbeid. Oppegående >50% av våkne timer.
- 3: Begrenset evne til å ta vare på seg selv. Liggende eller sittestillende > 50% av våkne timer.
- 4: 100% sengeliggende. Kan ikke ta stelle seg selv.
- 5: Død

(1)

ASA-klassifikasjon: American Society of Anesthesiology-klassifikasjon. Klassifiserer pasienter i ulike preoperative risikogrupper.

- 1: Normal frisk pasient.
- 2: Pasient med mild systemisk sykdom.
- 3: Pasient med alvorlig systemisk sykdom.
- 4: Pasient med livstruende systemisk sykdom.

- 5: Morbibund pasient som ikke forventes å overleve operasjonen.
- 6: Pasient erklært hjernedød. Organer fjernes for å doneres.

(2)

MeSH: Medical Subject Headings. Brukes til å indeksere artikler i bla. Medline og Pubmed.

Overall survival: Overlevelse etter diagnose eller behandling uansett dødsårsak.

Diagnosekoder brukt i oppgave:

- C67.7: Urachus. ICD-10 kode.
- Q64.4: Misdannelse i urachus. ICD-10 kode.
- M81403: Adenocarcinom. Patologikode.
- T74XXX: Urinblære. Patologikode.

Forkortelser:

LUTS = Lower urinary tract symptoms.

UVI = urinveisinfeksjon.

TUR-B = transurethral reseksjon av blære.

RR = Relativ risiko.

KI = Konfidensintervall.

SD = Standard deviation = Standardavvik.

Innledning

Introduksjon og formål

Urachuscarcinom er en sjelden sykdom som utgjør under 1% av alle neoplasmer i urinblæra. (3) Dette gjør det vanskelig å produsere studier med høy grad av medisinsk evidens. Som et resultat av dette har ingen av de toneangivende vitenskapelige organisasjonene for urologi, American Urological Association og European Association of Urology, utviklet retningslinjer for behandling av urachuscarcinom. Det finnes heller ingen nasjonal eller internasjonal konsensus for hvordan sykdommen best mulig skal behandles (4, 5) Optimalisert behandling er viktig for at pasienter med en gitt sykdom skal kunne oppnå best mulig overlevelse og lavest mulig morbiditet. Prognostiske faktorer kan brukes til å predikere hvilke pasienter som skal behandles mest mulig aggressivt, og hvilke pasienter man kan behandle mindre radikalt for å unngå unødvendige komplikasjoner etter behandling. (6)

Formålet med oppgaven er å kartlegge prognostiske faktorer av betydning for behandling av urachuscarcinomer, samt å vurdere hva som er den beste behandlingen for sykdommen. Det skal utføres et systematisk litteratursøk for å samle mest mulig informasjon om hva studier har funnet ut av forskjeller i overlevelse mellom pasienter med ulike klinisk-patologiske variabler, samt behandlingsmåte. I tillegg skal alle pasienter behandlet for denne sykdommen ved Universitetssykehuset Nord-Norge fra 2000 til 2016 gjennomgås for å kartlegge pasientkarakteristika, hvordan de er behandlet, og vurdere om disse er tilfredsstillende behandlet ut fra hva jeg finner i litteraturen. Slik vil vi kunne bidra til å optimalisere behandlingen denne sykdomsgruppen mottar i Nord-Norge.

Bakgrunn

Urachus

Allantois er en struktur som dannes som en utposning fra embryoets baktarm, og strekker seg via en åpen kanal gjennom umbilicus og ut i navlesnoen. Den proksimale delen av allantois kalles for urachus, og er forbundet med den utviklende urinblæren. (7) Rundt måned 4-5 i fosterlivet degenererer urachus til en fibromuskulær streng mellom urinblæren og umbilicus, som hos voksne kalles det mediane umbilikal-ligamentet. Hvis urachus ikke tilbakedannes som den skal, og en rest av urachus persisterer, kan dette føre til flere ulike problemer, der utvikling av malignitet bare er et av dem. (4) Hvis en del av urachus persisterer i umbilical ende kan man utvikle en urachalsinus med åpning i umbilicus. Hvis den ikke lukkes ved blæren kan det dannes en blæredivertikkel, og hvis den er lukket i begge ender men åpen på midten, dannes det en urachuscyste. Ved helt patent urachus vil det være en åpen fistel mellom urinblære og umbilicus. Her kan det forekomme lekkasje av urin, som gir en våt, drenerende umbilicus med risiko for urinveisinfeksjon. (8) Insidensen av urachusanomalier er ikke kjent, men studier tyder på at mange individer har asymptotiske urachusrester, og at bare noen få av disse vil utvikle malignitet. Et studium utført av Gleason et al. viste at ca. 1% av barn hadde persisterende urachusrester som var synlige ved ultralyd. (9) Postmortem autopsier tyder derimot på at så mye som én av tre personer kan ha persisterende urachalt vev. (10) Urachusrestene sitter oftest i øvre, fremre blærevegg, sjeldnere i baktil. (11) Urachus består av tre lag, et indre lag av urotel, et midtre lag av submukosalt bindevev, og et ytre lag glatt muskulatur. (12) Malignitet kan stamme fra alle disse lagene, og er oftest lokalisert i øvre eller fremre del av blæren, siden det er her persisterende urachusrester oftest forekommer. (13)

Urachuscarcinom

I likhet med resten av urinveiene er urachus linjert med urotel, men de fleste carcinomer som oppstår i urachus er adenocarcinomer som minner mer om colorektale carcinomer enn blærekarcinomer. (14) Det finnes to ulike teorier som forklarer dette. Den første er at

urotelet ofte undergår fokal, glandulær metaplasti, og carcinomet utvikles videre fra disse metaplastiske områdene. Den andre er at de urachale adenocarcinomene oppstår fra enteriske rester som har blitt værende igjen i urachus fra kloakken under embryogenesen. (15) Selv om de fleste urachuscarcinomer er adenocarcinomer utgjør disse bare rundt 10% av adenocarcinomer i urinblæren, så en relativt begrenset andel adenocarcinomer i blæren er urachuscarcinomer. (16) Andre typer adenocarcinomer som forekommer i urinblæren er primære adenocarcinomer fra selve blærens slimhinne og lokalt infiltrerende adenocarcinomer fra andre organer, spesielt prostata og rectum. (17) Selv om de fleste urachuscarcinomer er adenocarcinomer har det også blitt rapportert om kreftformer av annen histologi-type som har oppstått i urachus, blant annet uroteliale-, plateepitel, og sarkomatoide carcinomer. (18, 19) Det vil imidlertid ofte være usikkerhet knyttet til uroteliale carcinomer diagnostisert som urachuscarcinomer, ettersom disse kan ha oppstått i selve blæren for så å ha invadert urachus senere. (14)

Urachuscarcinom er en sykdom som ofte presenterer sent og allerede er lokalavansert eller metastasert i det tidspunktet diagnosen stilles. En årsak til dette er urachus-restens overveiende ekstravesicale beliggenhet, noe som gjør at tumoren ofte ikke gir symptomer før den bryter igjennom blæreslimhinnen. (20) Tumoren metastaserer oftest til regionale bekken-lymfeknuter, og videre til lever, lunge, bein eller peritoneum. Spredning på diagnosetidspunktet medfører svært dårlig prognose. Femårsoverlevelsen for urachuscarcinomer varierer mellom ulike studier, men de fleste ligger mellom 40-70%. (3, 4, 13, 14, 16, 21-24) I over 20% av tilfellene er sykdommen allerede metastasert ved diagnosetidspunktet, og da faller også femårsoverlevelsen til ca. 15-20%. (4, 22)

Vanlige symptomer som er beskrevet er makroskopisk eller mikroskopisk hematuri, irritative urinveissymptomer (dysuri, pollakisuri, urge), nedre abdominale smerter, mucosuri (tumoren er ofte mucus-produserende), eller sjeldnere bare en palpabel abdominal

oppfylling. Noen pasienter opplever også system-symptomer som kvalme, oppkast, vekttap og feber. (4, 13, 21)

Mistanke om diagnosen reises ofte i forbindelse med cystoskopi-undersøkelse eller ved CT av bekkenet. På CT presenterer sykdommen seg oftest som en masse anterosuperiort i blærens midtlinje. Tumor kan være solid, cystisk, eller blandet. I ca. 50-70% av tilfellene ser man kalsifisering i aktuelle tumor. (25-27) Se figur 1 for CT-bilder av patent urachus og urachuscarcinom.

Epidemiologi

Urachuscarcinom er en sjelden sykdom, og utgjør mindre enn 1% av blæreneoplasmer. (3) Collins et al. fant ut at urachuscarcinom utgjorde 0,0095% av alle invasive cancere oppdaget i Irland mellom 1994-2011. (28) Sykdommen rammer pasienter i alle aldre, men rammer relativt flere unge sammenlignet med andre adenocarcinomer. (16) I likhet med andre blærecarcinomer er det en overvekt av menn som rammes, men sammenlignet med andre blærecarcinomer utgjør kvinner en relativt større andel av pasientene. Den største populasjonsbaserte studien vi kjenner til hadde en mann:kvinne-ratio på 1,44:1. (29)

Diagnostiske kriterier

Det finnes ingen offentlig konsensus om hvilke kriterier man skal bruke for å sikrest mulig skille urachuscarcinomer fra non-urachale adenocarcinomer oppstått i urinblæren. (4) Til tross for at urachuscarcinomer utgjør en liten andel av adenocarcinomer i urinblæren, utgjøres de fleste av adenocarcinome i midtlinjen i blæretaket og ventrale del av blære av urachale carcinomer, såfremt det ikke er åpenbar innvekst fra et annet organ. (17, 30) Enkelte mener derfor at det er fornuftig å anse et hvert adenocarcinom i blæretaket som et urachuscarcinom, såfremt man ikke ser innvekst fra et annet organ. (3) Herr et al. brukte dette kriteriet i en studie hvor han inkluderte 50 pasienter med urachuscarcinom. Men i en

studie med delvis overlappende pasientpopulasjon fant man at bare 34% av de overlappende pasientene hadde reelle urachuscarinomer. (13) For å unngå å inkludere for mange non-urachale adenocarcinomer fra blæren fremmet Sheldon og Mostofi et al. et sett strengere kriterier; (1) tumor i toppen av blæren, (2) fravær av cystitis cystica og cystitis glandularis, (3) at tumor hovedsakelig involverer muscularis eller dypere vev med intakt eller ulcerert epitel, (4) tilstedeværelse av urachale rester, (5) tilstedeværelse av en suprapubisk masse, (6) skarp grense mellom tumor og normalt overflateepitel, og (7) tumorvekst i blæreveggen som strekker seg inn i det retropubiske rom. (30) Flere studier har i ettertid argumentert for at disse kriteriene er for strenge, og vil utelate de fleste reelle urachuscarinomer. (31-33) Et problem med disse kriteriene er at de vil ekskludere for mange pasienter i tidlig og sen fase, da man ofte ikke vil se slik utbredelse i tidlig fase, og urachusresten ofte ikke er gjenkjennbar i senere fase. I sin studie fant Nakanishi et al. 41 pasienter med tumor fra urachus, og av disse passet bare 3 pasienter med alle disse kriteriene. (32) På grunn av dette modifiserte Geopalan et al. disse kriteriene ned til (1) tumor i toppen eller hvor som helst i blærens midtlinje, (2) skarp grense mellom tumor og friskt overflateepitel, (3) fravær av cystitis cystica og cystitis glandularis, og (4) fravær av primært adenocarcinom i annet organ. (13) Studier har dog vist at urachuscarinom kan sameksistere med cystitis cystica eller cystitis glandularis, så forskere ved MD Anderson Cancer Center (MDACC, TX, USA) utviklet et enklere sett kriterier som bare krever at en tumor som består av enterisk-type adenocarcinom med skarp grense til overflateepitel anses som urachuscarinom inntil det motsatte er bevist. Disse kriteriene dekker dog ikke de tilfeller der tumor består av annen histologi enn adenocarcinom. (31)

Tumorstadier

Studier som publiserer om urachuscarinom bruker hovedsakelig 3 ulike systemer for tumorstadier. Den første er TNM som har samme inndeling som for primære blærecarcinomer (14) Den andre ble foreslått av Sheldon og Mostofi i 1985, og kalles i dag for Sheldon-systemet. (30) Ved Mayo-klinikken syntes de derimot at Sheldon-systemet ble for avansert, og observerte av meget få pasienter havnet i stadium I-II. De forslo derfor et

mer simplifisert system som de kalte for Mayo-stadie-inndelingen. (34) Se tabell 1-3 for oversikt over de ulike klassifikasjonssystemene.

Urachuscarcinom sammenlignet med non-urachale adenocarcinomer

Urachuscarcinomer er som nevnt oftest adenocarcinomer, og kan være vanskelig å skille fra non-urachale adenocarcinomer som oppstår i toppen av blæren. Disse har dog ulike egenskaper og er viktig å skille fra hverandre. Urachuscarcinom forekommer hos yngre pasienter og forekommer oftere hos kvinner enn hva non-urachale adenocarcinomer gjør. (16, 20) Det er noe omdiskutert hvilken av disse som har dårligst overlevelse, men de fleste større studier som har sammenlignet disse finner at urachale carcinomer har bedre overlevelse enn non-urachale. (15, 16, 20, 35) Det finnes dog studier som har vist det motsatte. (36, 37) Den viktigste årsaken til å skille disse er når det kommer til valg av behandling. Ettersom non-urachale adenocarcinomer oppstår i selve blærens slimhinne, og kan ha spredt seg ut i store deler av slimhinnen uten at man nødvendigvis ser noen klar grense mellom tumor og frisk blære, er standard behandling for denne sykdommen en radikal cystektomi hvor man fjerner hele blæren med omkringliggende vev. Når det gjelder urachuscarcinom er dette en tumor i urachusresten og ikke selve blæren, og er derfor oftest mer lokalisert med et klart skille mellom tumor og frisk slimhinne. (16) Flere studier argumenterer derfor for at man kan få kontroll på denne sykdommen med en partiell cystektomi (blærebevarende kirurgi) som fører til betydelig mindre morbiditet og høyere livskvalitet enn det som er tilfelle ved radikal cystektomi. (3, 20, 38)

Behandling

Som nevnt finnes ingen konsensus eller retningslinjer når det gjelder behandling. Få studier har funnet god effekt av kjemoterapi eller stråleterapi, så sykdommen behandles først og fremst med kirurgi. Alternativene her er partiell eller radikal cystektomi med en bloc eksisjon av tumor, urachusresten, og ligamentum umbilicale mediale med eller uten umbilicus, posterior rectus fascie og overliggende peritoneum. (3) Det er også omdiskutert om man skal

utføre iliakalt lymfeknutetoilette samtidig med partiell cystektomi. Sheldon et al. anbefalte i 1985 at alle urachuscarinomer burde behandles med radikal cystektomi med mindre de presenterte med Sheldon-stadium 1, men flere studier har i senere tid funnet god effekt av partiell cystektomi ved tumorer i mye høyere stadier. (3, 30)

Ved partiell cystektomi (blærebevarende kirurgi) fjerner man bare en del av blæren rundt tumor, og man trenger derfor ikke å deviere urinveiene. Pasienter opplever ofte økt miksjonsfrekvens, men opplever ellers tilnærmet normal blærefunksjon, samt normal seksualfunksjon. (39)

Ved radikal cystektomi er fjerner man hele blæren, omliggende organer (hos menn gjelder dette prostata og sædblærer. Hos kvinner velger man ofte å fjerne uterus og ovarier), og regionale lymfeknuter. Da man har fjernet hele blæren blir det nødvendig å anlegge urindeviasjon som kan lede urinen ut av kroppen. Dette innebærer i de fleste tilfeller bruk av tynntarm, som igjen fører til økt risiko for komplikasjoner. (40, 41)

Materiale og metode

Oppgaven er todelt og består av en gjennomgang av pasienter behandlet for carcinom i urachus ved Universitets-sykehuset Nord-Norge fra år 2000 til 2016 samt et litteraturstudium om urachuscarinom basert på søk i Medline. Følgende kriterier ble brukt for å definere urachuscarinom i vårt pasient-materiale: histologisk verifisert carcinom i urinblære-toppen/fremre urinblære-vegg, lokalisert i midtlinjen med eller uten samtidig påvisning av persisterende urachus-rest og i fravær av lokalt infiltrerende adenocarcinom fra andre organer.

Etter godkjenning fra REK søkte vi i DIPS etter pasienter kodet med C67.7 fra 2000-2016, samt pasienter med patologiprøve kodet med T74XXX (urinblære) + M81403 (adenocarcinom), og pasienter med diagnose-kode Q64.4 (misdannelse i urachus) i perioden 2000-2016 for å se om noen av disse oppfulgte kriteriene vi anvendte. Dette ble gjennomført ved å lese gjennom journalene og se på CT- eller MR-bilder tatt av pasientene fra aktuelle innleggelse. Søket etter C67.7 gav 28 resultater. Etter å ha fjernet duplikater gjensto 14 pasienter. Av disse fylte bare 5 pasienter kriteriene. Ved gjennomgang av T74XXX + M81403 oppfulgte fire pasienter kriteriene, men 2 av disse var duplikater fra C67.7. De fleste pasientene her hadde adenocarcinomer med feil lokalisasjon, eller viste seg å være primære prostatacancere med infiltrasjon av urinblæren. Blant pasientene kodet med Q64.4 hadde samtlige funn av persisterende urachus, men ingen utviste tegn til malignitet. Etter søkene var det 7 pasienter som ble inkludert i studien. Journalene til disse pasientene ble gjennomgått, og det ble hentet ut demografiske og klinisk-patologiske variabler som alder, kjønn, type kirurgi, residiv, overlevelse, ASA-skår ved operasjon, tumorstadium, tumorstørrelse, lymfeknute- eller fjernmetastase ved diagnostidspunkt, presenterende symptomer, røykestatus, alkoholstatus, histologi, reseksjonsrand, og hvorvidt pasientene hadde funn av persisterende urachus eller ikke.

Et systematisk litteratursøk i databasen Medline som skulle dekke flest mulig relevante og tilgjengelige artikler som inkluderte prognostiske faktorer for overlevelse ved sykdommen urachuscarcinom ble utført. Søket inneholder både MeSH-termer og frie søkebegreper av relevans til problemstillingen. For å finne relevante frie søkebegreper og MeSH-termer ble det utført orienterende litteratursøk etter relevante artikler, og samlet MeSH-termer og Keywords som ble brukt i disse artiklene. Noen av de frie søkebegrepene har vi selv funnet på i et forsøk på å dekke flest mulig synonymer for ordene inkludert i søket. Det ble også søkt etter MeSH-termer ved hjelp av søkefunksjonen på Medline. Samtlige av MeSH-termene inkludert i søket har blitt brukt med funksjonen «explode», slik at søket på en MeSH-term automatisk inkluderer alle underordnede MeSH-termer. Alle frie søkebegreper har hatt endelsen «.ti,ab,kw» for bare å inkludere artikler med søkebegrepene i enten tittel,

abstrakt eller nøkkelord. Der hvor et søkeord kan ha flere endelser er ordet trunkert, hvilket vil si at bare stammen av ordet brukes etterfulgt av «*» for å få med alle potensielle endinger av ordet.

Søkebegrepene er organisert i tre hovedkategorier, der den første er omhandler urachus, den andre inneholder synonymer for cancer, og den tredje inneholder ord som omhandler prognose, utfall eller behandling. Alle tre hovedgrupper inneholder både MeSH-termer og relevante frie søkebegreper. Søkebegrepene innad i en kategori er knyttet sammen med «OR», og de ulike kategoriene er knyttet sammen med «AND», slik at ordene i de tre ulike kategoriene kan kobles sammen på alle mulige måter.

Det endelige litteratursøket ble utført på Medline 18.04.18. Tabell 4 viser hvordan søket er utført. Tabell 5 viser hvordan de ulike kategoriene er bygd opp.

Etter å ha utført søket på Medline ble abstraktene til samtlige studier gjennomgått for å selektere ut artiklene som var relevante i forhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Der abstraktet var lite utfyllende ble hele artikkelen lest. Inklusjonskriteriene for studien var artikler med en studiepopulasjon på 7 pasienter eller mer, publisert på engelsk språk etter 01.01.1985 som studerer hvilke faktorer som predikerer overlevelse hos pasienter med urachuscarinom, eller omtaler overlevelsen til pasienter ut fra hvordan de ble behandlet. Studier som ikke skiller mellom urachale- og nonurachale adenocarcinomer har blitt ekskludert. Reviewstudier har blitt ekskludert da disse ikke presenterer eget materiale, og medfører risiko for å omtale studier som overlapper med andre inkluderte studier, hvilket ville ført til at pasientene i disse studiene omtales dobbelt. Vi ønsket bare å inkludere relativt ny litteratur, så artikler publisert før 1985 ble ekskludert da vi anså informasjonen i disse studiene til å være utdatert.

Det originale litteratursøket i Medline inkluderte 536 resultater. Av disse var 37 publisert før 1985 og 131 publisert på andre språk enn engelsk. Etter å ha ekskludert disse gjensto 368 artikler. Etter gjennomgang av abstraktene (og noen ganger hele studiene) ble 342 artikler ekskludert da de enten oppfylte eksklusjonskriteriene eller ikke oppfylte inklusjonskriteriene. 14 av de resterende 26 artiklene hadde publisert data fra samme sykehus/registre innen samme tidsperioder som andre artikler. Etersom dette medførte risiko for at flere av artiklene hadde publisert data om samme pasienter så vi oss nødt til å ekskludere 8 av studiene. For å bestemme hvilke av artiklene vi skulle ekskludere valgte vi studiene som oppgav minst informasjon om overlevelse, sykdomsstadium eller lymfeknutestatus. I ettertid har 1 artikkel blitt lagt til da den oppfylte kriteriene til tross for at den ikke ble inkludert i litteratursøket. Figur 2 viser hvordan studier ble ekskludert og inkludert i studien.

Fra disse studiene har vi hentet informasjon om funn av prognostiske faktorer, samt informasjon om forskjell i overlevelse ut fra hvilken behandling pasientene har mottatt. I tillegg har vi hentet data om kjønn, alder, vanligste presenterende symptom, tumorstørrelse, sykdomsstadium, histologi, lymfeknutemetastaser og fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt, behandling og overlevelse. Disse data har blitt ført opp i tabeller 8-10. Når det gjelder kjønn, histologi, metastase, lymfeknutemetastaser, sykdomsstadium, kirurgisk behandlingsmetode og hvorvidt de ble operert med lymfeknutetoilette, har pasientene fra alle studier som har oppgitt relevante data blitt lagt sammen for å finne ut hvor stor andel av relevante pasienter som presenterer med en gitt variabel. For å få oversikt over variablene som i studiene er oppgitt i medianer eller gjennomsnitt (alder, tumorstørrelse, overlevelse og oppfølgingstid) har vi valgt å regne ut medianer av medianene oppgitt i studiene.

Resultater

Case serie

Demografiske og klinisk-patologiske data fra de 7 pasientene er oppsummert i tabell 6. Menn-til-kvinner ratio var 0,75:1. Median alder når pasientene fikk diagnosen var 58 år (range 23 til 79 år). Det vanligste presenterende symptom som førte til kontakt med helsevesenet var makroskopisk hematuri, noe vi fant hos 6 av 7 (85,7%). Den siste pasienten ble henvist grunnet residiverende urinveisinfeksjon (UVI) hvor en ville utrede for eventuell predisponerende intravesical patologi. Blant de 6 pasientene som presenterte med makroskopisk hematuri var det ingen som presenterte med utelukkende dette symptomet. 4 av disse opplevde i tillegg residiverende UVler, og ytterligere en pasient hadde hatt én episode med UVI før debut av hematurien. 2 pasienter har oppgitt nyoppståtte lower urinary tract symptoms (LUTS), men begge disse hadde UVI. En siste pasient hadde hatt LUTS over flere år, men denne pasienten hadde benign prostatahyperplasi. 1 pasient hadde følt seg slapp den siste tiden, og hadde hatt mindre energi sammenlignet med tidligere. Ingen presenterte med mucosuri, noe som har blitt rapportert i andre studier. (13-15, 19, 33, 34, 42)

Alle pasientene ble undersøkt med cystoskopi og CT abdomen/bekken. Det ble i tillegg utført CT-thorax for å utelukke lungemetastaser. Tumor var lokalisert på ventrale blæretak hos 6 pasienter. Hos 2 pasienter som hadde 8,0cm og 7,5cm store tumores involverte tumor også ventrale del av blæren. I 5 tilfeller kunne man fatte mistanke om persisterende urachus på CT, og 4 viste fokal forkalkning i tumor. CT ga ikke mistanke om lymfeknutemetastaser hos noen, men viste en mulig metastase i peritoneum nær musculus iliopsoas hos én pasient.

Ved histologisk undersøkelse av cystektomipreparatene ble det funnet infiltrasjon av tumor inn i muscularis propria hos 2 pasienter, i perivesicalt vev hos 3, og abdominalvegg eller andre nærliggende organer hos 1 pasient. Hos 1 pasient var det ingen infiltrasjon dypere enn

submucosalt vev. Lymfovaskulær infiltrasjon ble oppdaget hos 1 pasient. Reseksjonsmargin var positiv hos 2 pasienter. Etter radiologisk og patologisk undersøkelse var det bare hos én pasient man ikke fant evidens for en persisterende urachus. Median tumorstørrelse var 4,0cm (range 1,0-8,0cm). 5 av tumorene var rene mucinøse adenocarcinomer, 1 signetringcelle, og 1 mucinøs med fokal signetcelledifferensiering.

Samtlige av pasientene ble primært behandlet kirurgisk. 3 ble behandlet med partiell cystektomi, 3 med radikal cystektomi, og 1 med transurethral reseksjon av blære (TUR-B). 3 pasienter ble operert med lymfeknutetoilette. Urachusresten ble fjernet hos alle med påvist persisterende urachus. Blant de som ble behandlet med partiell cystektomi var median tumorstørrelse 4,0 cm. En av disse hadde ekstravesical vekst. Reseksjonsrender var negative hos samtlige. Blant de som gjennomgikk radikal cystektomi var median tumorstørrelse 7,5cm. Samtlige hadde ekstravesical vekst, mens 2 hadde positiv reseksjonsrand. Den ene pasienten som primært ble behandlet med TUR-B hadde en tumorstørrelse på 1 cm med fri reseksjonsrand. Stadie-inndelingen i henhold til TNM, Sheldon og Mayo er presentert i tabell 7. En pasient presenterte med metastase i peritoneum, 2 pasienter utviklet metastaser senere i forløpet i henholdsvis skjelett/beinmarg og lymfeknuter. 1 pasient ble behandlet palliativt med kjemoterapi etter at man oppdaget raskt voksende metastaser. 1 pasient behandlet med partiell cystektomi opplevde noe økt miksjonsfrekvens og nocturi, men hadde ellers god blærefunksjon. Resten av pasientene manglet data om dette.

Klinisk oppfølging

Oppfølgingsdata var tilgjengelig hos alle pasienter med en median oppfølgingstid på 41 måneder (range, 16-96). 4 pasienter døde etter median 33,5 måneder (range, 16-45mnd). Av disse døde 1 av annen sykdom enn urachuscarinom etter 45mnd, og det er usikkert om en annen døde av urachus -eller en primær nyoppstått appendix cancer etter 41 måneder. De resterende 2 døde etter henholdsvis 16 og 26 måneder. 3 pasienter lever med en median oppfølgingstid på 63 måneder (range, 26-94).

Blant de som døde av kreft hadde samtlige ekstravesical vekst (Mayo-stadium henholdsvis 2, 3 og 4). Blant de overlevende hadde 1 pasient ekstravesical vekst (Mayo-stadium 2), mens resten hadde intravesical vekst (Mayo-stadium 1). Pasienten som lever med ekstravesical vekst har imidlertid bare vært fulgt opp i 26 måneder.

Pasienten som primært ble behandlet med TUR-B fikk lokalt residiv etter 24 måneder. Hun ble da behandlet med partiell cystektomi og har siden vært sykdomsfri i 70 måneder. Se tabell 7 for behandling, residiv og status ved siste gjennomgang.

Litteraturstudie

Deskriptiv statistikk

Blant de 19 artiklene som er inkludert i litteraturstudiet har vi til sammen data på 1067 pasienter. Av disse er det 661 menn og 404 kvinner som gir en mann:kvinn-ratio på 1,6. Det mest åpenbare fellestrekket mellom studiene er at hematuri er det vanligste debutsymptomet i samtlige av artiklene som omtaler dette. Flere av dataene er utfordrende å sammenligne mellom de ulike artiklene, da de oppgir dataene i ulike mål. Når det gjelder alder oppgir noen artikler i median og andre i gjennomsnitt. Median alder oppgis dog å variere fra 46-59 år. Den yngste pasienten med oppgitt alder var 16 år ved debut, og den eldste 90 år. 3 artikler oppgir sykdomsstadium i Mayo-stadium, 10 i Sheldon, og 2 i TNM (enkelte artikler oppgir i mer enn ett system). Ved bruk av Mayo plasseres 56 av 135 (41,2%) i stadium 1, 46 av 135 (34,1%) i stadium 2, 12 av 135 (15,6%) i stadium 3 og 21 av 135 (15,6%) i stadium 4. Blant artiklene som anvender Sheldon plasseres 9 av 391 (2,3%) i stadium 1, 32 av 391 (8,2%), 277 av 391 (70,8%) i stadium 3 og 73 av 391 (18,7%) i stadium 4. I de 2 studiene som bruker TNM plasseres 1 av 26 (3,8%) i stadium 1, 11 av 26 (42,3%) i stadium 2, 10 av 26 (38,4%) i stadium 3 og 5 av 26 (19,2%) i stadium 4. Når man ser på resultatene virker det påfallende at bare 10,5% plasseres i Sheldon 1-2, mens 70,8% havner i Sheldon 3. Mayo-systemet viser betydelig mer jevn fordeling mellom de ulike stadiene. Det store flertallet av pasientene er behandlet kirurgisk. Enkelte studier har bare inkludert

pasienter behandlet med partiell cystektomi, men blant studiene som inkluderer pasienter behandlet med flere ulike metoder har 547 av 966 (56,6%) blitt behandlet med partiell-, og 152 av 966 (15,7%) med radikal cystektomi. En mindre andel er behandlet med lokal eksisjon av tumor eller ved ikke-kirurgiske metoder. Fjernmetastaser ved diagnosetidspunkt ble oppdaget hos 75 av 486 (15,4%) i studier som omtaler dette. Overlevelse er vanskelig å sammenligne, da studiene oppgir ulike mål. Lymfeknutemetastaser ved diagnosepunkt ble funnet hos 66 av 811 (8,1%) pasienter blant studiene som oppga data om dette. Andelen med patologiske lymfeknuter varierer mellom studiene fra 3,4-20%. Imidlertid var det ikke alle disse 811 som ble behandlet med lymfeknutetoilette, så hvis du bare inkluderer pasienter som ble adekvat undersøkt for lymfeknutemetastaser gjelder dette 66 av 331 (19,9%). Andel lymfeknutemetastaser ved diagnose blant pasienter behandlet med lymfeknutetoilette varierer fra 5,9-33%. De færreste studier oppgir dog hvorfor noen pasienter blir eller ikke blir behandlet med lymfeknutetoilette, så det er mulig at pasienter som er behandlet med lymfeknutetoilette kan ha hatt preoperativ mistanke om lymfeknutemetastaser og derfor har høyere forekomst av spredning enn det som er reelt. På den andre siden vil neppe alle lymfeknutemetastaser oppdages hos pasienter som ikke behandles med lymfeknutetoilette, så den reelle prevalensen ligger sannsynligvis et sted mellom disse to (8,1-19,9%). Se tabell 8 for oversikt over data innhentet fra de ulike studiene, og tabell 9 for oversikt over lymfeknutestatus blant studiene som omtaler dette. (3, 5, 17, 20, 22-24, 28, 29, 32, 34, 42-49)

Prognostiske faktorer

Stadie-inndeling

Sykdomsstadium er den faktoren som i flest studier viser seg å ha signifikant effekt på overlevelse, selv om ulike studier bruker ulike systemer. Jung, Kim og Ashely undersøkte den prognostiske verdien av Mayo-stadium, og samtlige av studiene påviste at Mayo-stadium signifikant kan brukes til å predikere overlevelse. (5, 24, 34) Kim viste at Mayo-stadium var den viktigste prognostiske faktoren i en multivariat-modell (24) Ashley påviste at både

Mayo- og Sheldon- stadium signifikant påvirket overlevelse i en univariat-modell, men lyktes ikke med å vise det i en multivariat-analyse. Ashley kommenterer at dette sannsynligvis skyldes at stadium var assosiert med kirurgisk margin og differensieringsgrad, hvilket var de sterkeste prognostiske faktorene. (34) Jung et al. sammenlignet overlevelsen hos pasienter med Mayo-stadium 1-3 med pasienter med stadium 4. Pasienter med Mayo 1-3 hadde en median overlevelse på 98,8 måneder sammenlignet med 7,8 måneder for pasienter med stadium 4. Ettersom Mayo-stadium 4 karakteriseres av fjernmetastaser kan dette også tolkes som at pasienter med fjernmetastaser har signifikant lavere median overlevelse enn pasienter uten fjernmetastaser. (5)

Når det gjelder Sheldon-stadium finner som sagt hverken Ashley eller Kim noen signifikant effekt på overlevelse. I studien utført av Kim et al. var det ingen pasienter som passet inn i stadium 1-2. Kim argumenterer derfor for at Mayo-stadium er mer anvendelig, da dette fører til en mer spredt fordeling av pasienter utover i de ulike stadiene. (24) Niedworok et al. rapporterte det samme problem med Sheldon-stadium i 2016, nemlig at ingen pasienter skåret lavere enn stadium 3a. Når han sammenlignet pasienter i stadium 3a med pasienter med stadium 3b eller høyere, fant han ingen signifikant forskjell i overlevelse. (43) På den andre siden utførte Bruins et al. et populasjonsbasert studium på 152 pasienter i 2012, hvor 22 pasienter hadde lavere stadium enn 3a. I dette studiet viste Sheldon-stadium seg å være høy-signifikant når det gjaldt å forklare variasjon i overlevelse. (22) Hayashis studie fra 2016 hadde 28 pasienter hvorav kun 2 presenterte med lavere stadium enn 3a. Også i denne studien fant man signifikant forskjell i overlevelse blant pasienter med 3a eller lavere sammenlignet med 3b eller høyere. (23)

TNM-stadium er bare oppgitt i 2 studier, sannsynligvis fordi den er mer egnet for tumorer som oppstår i selve blæren og ikke i urachus. (42, 47) Chens publikasjon fra 2014 er det eneste inkluderte arbeidet som har utført beregninger av TNM-stadium som prognostisk faktor for overlevelse. Pasienter med TNM 1-2 hadde i denne studien en signifikant høyere

overlevelse på 6,2 år sammenlignet med pasienter med TNM 3-4, hvor overlevelsen kun var på 1,8 år. (42) Se tabell 10 for oversikt over hvilke stadier pasientene i studiene presenterte med.

Tumorstørrelse

Selve tumors størrelse er en faktor som ikke inngår i beregningen av sykdomsstadium i noen av de aktuelle stadie-systemene (Mayo, Sheldon, TNM). Størrelsen på tumor som prognostisk faktor er evaluert i flere publikasjoner. (3, 5, 24, 32, 42) Bare et av disse studiene påviste imidlertid signifikant effekt av tumorstørrelse. Blant faktorene som ble undersøkt av Kim et al. var tumorstadium det nest mest signifikante etter Mayo-stadium, og den eneste faktoren som viste signifikant effekt i multivariat-analyse sammen med Mayo-stadium. (24) Ingen av de andre studiene som undersøkte denne variabelen påviste noen signifikant sammenheng mellom tumorstørrelse og overlevelse.

Fjernmetastaser

Bruins et al. presenterer det største studiet som undersøker forskjellen i overlevelse hos pasienter som presenterer med eller uten fjernmetastase ved diagnosepunkt. 30 av 152 pasienter presenterte med metastaser, og i denne studien var dette den mest signifikante av de undersøkte variablene. (22) Disse resultatene stemmer overens med resultatene til Herr og Jung. (3, 5) Ashley et al. påviste at metastase ved diagnosepunktet gav signifikant dårligere overlevelse med en relativ risiko (RR) på 3,3 ved univariat-analyse, men dette var ikke lenger signifikant ved multivariat-analyse. (34) Collins et al. viste at pasienter med metastaser ved diagnosetidspunkt hadde en median overlevelse på 0,7 år, mens pasienter uten metastaser hadde median overlevelse på 4,1 år. Dette nådde imidlertid ikke signifikant verdi. (28) Niedworok et al. påviste heller ikke signifikant forskjell i overlevelse mellom pasienter med eller uten metastaser, men fant derimot at metastaser predikerte signifikant kortere progresjonsfri overlevelse. (43)

ECOG-status

Bare én artikkel undersøkte om ECOG-status kunne predikere prognose. Jung et al. delte pasientene inn i ECOG 0-1 og 2 eller høyere. Dette viste seg også å være en statistisk signifikant prognostisk faktor for overlevelse i multivariat-analyse. (5)

Differensieringsgrad

Mylonas et al. presenterte informasjon om tumors differensieringsgrad hos 298 av pasientene. Etter å ha kategorisert svulstene i enten høy- eller lavgradig type, påviste man en signifikant forskjell i 5-årsoverlevelse mellom gruppene. 5-års-overlevelsen i dette arbeidet var 68,4% blant de 159 i gruppen med lavgradige tumores sammenlignet med 41,4% hos de 98 pasientene som ble diagnostisert med høygradig urachuscarinom. Multivariat cox-regresjon av pasienter som undergikk kirurgisk behandling viste at dette var en uavhengig prognostisk faktor for 5-års cancer-spesifikk overlevelse. (29) I studien utført av Pinthus et al. overlevde 10 av 11 pasienter med høyt differensierte tumorer, mens alle 9 med lavt differensierte svulster døde innen 5 år. (48) Nakanishi og Ashley fikk signifikante resultater ved multivariat-analyse ved sammenligning mellom høyt- og lavt differensierte tumorer. (32, 34) Bruins et al. derimot fant signifikant verdi i univariate-, men ikke multivariat-analyse. (22) Herr et al. fant ingen signifikans verken ved uni- eller multivariat-analyse. (3)

Histologisk celletype

Mylonas et al. undersøkte også om celletypen tumor besto av hadde prognostisk verdi for overlevelse. 5-års cancer-spesifikk overlevelse for ikke-glandulære (uroteliale carcinomer, plateepitelcarcinomer, andre nonglandulære. n=62) og glandulære (cystiske tumorer, adenocarcinomer ikke nærmere angitt (NOS), mucinøse adenocarcinomer, signet-celle carcinomer og andre adenocarcinomer. n=346) tumorer var henholdsvis 70,8% og 56,7%. Forskjellen i 5-årsoverlevelse mellom disse gruppene var imidlertid ikke signifikant, selv etter

at man hadde justert for ulike forskjeller i sykdomsstadium. Tok man derimot for seg enkelte celletyper kunne man vise at pasienter med uroteliale carcinomer (n=43) hadde lavere cancer-spesifikk mortalitet enn signetcelle tumorer (n=22, $p<0,001$), adenocarcinomer NOS (n=124, $p<0,01$) og mucinøse adenocarcinomer (n=180, $p<0,01$). Signetcelle-tumorer hadde også høyere cancer-spesifikk mortalitet enn mucinøse tumorer ($p=0,02$). (29)

Nakanishi et al. sammenlignet grupper med tubulære/papillære adenocarcinomer (n=16), mucinøse adenocarcinomer (n=14), signetringcelle carcinomer (n=1) og mucinøse adenocarcinomer med signetceller (n=10) uten å kunne påvise noen statistisk signifikante forskjeller. En åpenbar svakhet med denne studien er imidlertid at det bare var 1 pasient i gruppen med signetring-celle tumor, hvilket gjør det vanskelig å trekke noen sikker konklusjon fra dette arbeidet. (32)

Kim et al. inkluderte 28 mucinøse adenocarcinomer, 10 nonmucinøse adenocarcinomer, 2 signetringcelle carcinomer og 1 plateepitelcarcinom. Når man samlet de nonmucinøse tumorene i en gruppe og sammenlignet med de mucinøse, fant man at de mucinøse hadde en signifikant bedre 10-års cancer-spesifikk overlevelse på ca. 50%, sammenlignet med en tiårs-overlevelse på 20% i den non-mucinøse gruppen. (24) Bruins et al. påviste også signifikant lavere overlevelse hos pasienter med signetringcellecarcinom ved univariat-analyse, men ikke ved multivariat-analyse. (22) Se tabell 11 for oversikt over fordeling mellom histologier i studiene.

Protein-markører

Hovedformålet til studien til Niedworok et al. var å undersøke den prognostiske signifikansen av 6 proteinmarkører, p53, Ki67, RHAMM, BGN, IMP3 og MMP-7, da disse tidligere har vist seg å være av prognostisk betydning ved uroteliale- og kolorektale adenocarcinomer. Etter å ha utført immunhistokjemisk analyse av disse proteinene i

preparater fra 15 pasienter oppdaget de at uttrykket av 4 av proteinene var signifikant økt sammenlignet med normalt urotel (RHAMM, IMP3, Ki67 og p53), men ingen viste seg å ha prognostisk betydning for overlevelse. (43) Modos et al. undersøkte i 2016 uttrykket av 6 ulike molekyler i EGFR-kaskaden for å undersøke om man potensielt ville kunne få gevinst av å behandle urachuscarinomer med EGFR-hemmere. Det ble oppdaget 11 mutasjoner i 10 av de 22 inkluderte pasientene, hvorav KRAS var det hyppigst affiserte genet (27% av pasientene). Det ble ikke funnet noen korrelasjon mellom mutasjonsstatus og klinisk-patologiske parametere, progresjons-frie overlevelse eller overall survival. KRAS-mutasjoner ble imidlertid bare funnet i tumorer som ikke hadde metastasert. Det lot seg derimot ikke gjøre å påvise en signifikant forskjell i andel KRAS-mutasjoner mellom metastaserte og ikke-metastaserte tumorer.(44) Sirintrapun et al. undersøkte også effekten av KRAS-aktiverende mutasjoner i tillegg til mikrosatelitt instabilitet (MSI). Samtlige av de 7 pasientene inkludert i studien presenterte med høye sykdomsstadier (T3a-4b). 3 pasienter hadde MSI og 3 hadde KRAS-mutasjon. Det var ingen overlapp mellom pasientene. Pasientene med KRAS-mutasjon hadde signifikant bedre overlevelse enn resten. Dette var noe overraskende ettersom KRAS-mutasjoner har vært assosiert med dårligere overlevelse i kolorektale og pulmonale adenocarcinomer. Imidlertid er dette studiet utført på et lite utvalg av pasienter som alle presenterte seg med høye sykdomsstadier, og hvor 75% av tumorene som ble brukt til sammenligning presenterte med MSI. (46)

Nakanishi et al. undersøkte effekten av 3 ulike cellebiologiske parametre, DNA-status, proliferating cell-nuclear antigen immunostaining og argyrophilic nucleolar-organizer region counts. Univariat-analyse indikerte at DNA-status hadde signifikant effekt på overlevelse, men dette nådde ikke signifikant nivå i multivariat-analyse. (32)

Alder og kjønn

Både alder og kjønn har vært undersøkt som uavhengige prognostiske faktorer. Ingen av de inkluderte artiklene har funnet noen signifikant sammenheng mellom alder eller kjønn med hensyn til overlevelse. (3, 5, 17, 28, 29, 32, 34, 42, 43)

Behandling

Radikal vs. partiell cystektomi

En stor andel av studiene har sammenlignet overlevelse hos pasienter behandlet med enten partiell- eller radikal cystektomi, uten at noen har funnet noen signifikant forskjell i overlevelse mellom disse kirurgiske strategiene. (17, 20, 22, 23, 28, 29, 34, 45, 48) De fleste studiene oppgir dog ikke forskjellen i sykdomsstadium eller andre faktorer mellom gruppene, og ei heller hvorfor pasienter har blitt selektert til de ulike gruppene. Samtlige av studiene som omtaler dette er case-serier eller kohorter hvor pasienter ikke har blitt randomisert til en behandling fremfor en annen. Mylonas et al. utførte i 2016 et stort populasjonsbasert studium med hele 420 inkluderte pasienter, og fant her ingen forskjell, selv etter å ha kontrollert for sykdomsstadium. (29) Wang et al. (2016) undersøkte bare overlevelse hos pasienter behandlet med partiell cystektomi, og kunne derfor ikke sammenligne denne overlevelsen med pasienter behandlet med radikal cystektomi. Studien fant dog 2- og 3-årsoverlevelse på henholdsvis 60% og 50%, noe som ikke er lavere enn forventet ved denne sykdommen. (45) Johnson et al. utførte statistisk analyse for å sammenligne overlevelse mellom de to gruppene, men kommenterer at pasientene behandlet med radikal cystektomi hadde mer avansert sykdom, og at sammenligningen derfor ikke var rettferdig. (49) De fleste studier anbefaler partiell cystektomi heller enn radikal cystektomi ved begrenset tumorutbredelse, ettersom partiell cystektomi fører til lavere postoperativ morbiditet. (3)

Lymfeknutetoilette

Pasienter som opereres med radikal cystektomi har ofte utbredte tumormasser i blæren og høy risiko for lymfeknutemetastaser, hvilket er et tungtveiende argument for samtidig behandling med ilialkalt lymfeknutetoilette. Ved partiell cystektomi er det imidlertid ingen enighet i litteraturen om hvorvidt lymfeknutetoilette er obligatorisk eller ikke. Enkelte anbefaler å gjøre dette som standard behandling, mens andre argumenterer for at dette bare er nødvendig å gjennomføre dersom man ved preoperative undersøkelser får mistanke om lymfeknutemetastaser. (3, 42) 15 av de 26 pasientene i Niedworoks studie gjennomgikk lymfeknutetoilette uten at man fant signifikant økt overlevelse i denne gruppen sammenlignet med de som kun ble operert med partiell cystektomi uten lymfeknutetoilette. Imidlertid oppgir ikke studien hvor mange som hadde spredning til lymfeknuter ved diagnosepunktet eller hvordan pasienter ble selektert for å motta hvilken type behandling. (43) I studien utført av Mylonas et al. ble 142 av 420 pasienter operert med lymfeknutetoilette, og det ble påvist patologiske lymfeknuter hos 19 pasienter. Man fant imidlertid heller ikke her noen bedre overlevelse hos pasienter operert med lymfeknutetoilette. (29) Det samme finner vi igjen i studiene til Bruins og Ashley. (22, 34) Ingen av de inkluderte studiene påviser noen signifikant effekt på overlevelse av å utføre lymfeknutetoilette ved partiell cystektomi. Herr et al. behandlet alle 50 pasientene i sin studie med partiell cystektomi og lymfeknutetoilette. Studien beskriver at man ikke så noen signifikant forskjell i overlevelse ut fra antall fjernede lymfeknuter. 21 av 29 (52%) som fikk fjernet mer enn 14 lymfeknuter overlevde sammenlignet med 14 av 21 (67%) som fikk fjernet 14 eller mindre ($p=0,66$). (3)

Til tross for manglende signifikant effekt av lymfeknutetoilette har studier påvist meget redusert prognose hos pasienter med lymfeknute-metastaser. Bruins et al. fant som nevnt ingen signifikant effekt på overlevelse av å utføre lymfeknutetoilette. Studien viste derimot at pasienter som debuterte med lymfeknutemetastaser hadde en overlevelse på nivå med pasienter som debuterte med fjernmetastaser (5-års overall survival 20%). Tilstedeværelse av lymfeknutemetastaser ved diagnosepunkt var en signifikant risikofaktor for dårligere

overall survival. (22) 2 av 8 (25%) av Herrs pasienter med lymfeknute-metastaser overlevde sammenlignet med 33 av 42 (78%) med negative lymfeknuter. Ved kji-kvadrat viste det seg å være en signifikant forskjell i overlevelse mellom disse gruppene, men dette var ikke lenger signifikant ved multivariat-analyse sammen med Sheldon-stadium. Dette resultatet kan mulig forklare av at lymfeknutemetastaser inngår som en del av Sheldon-stadium. (3) Ashley et al. fant at patologiske lymfeknuter medførte en RR på 5,1 (95%KI 2,2-11,5) ved univariat-analyse, men ettersom lymfeknuter inngår i både Sheldon- og Mayo-stadium ble ikke lymfeknutemetastase brukt i multivariat-analyse. (34) Siefker-Radke et al. (2003) fant også signifikant dårligere overlevelse hos de 5 av 42 pasientene hvor man oppdaget lymfeknutemetastaser. (17) Niedworok et al. derimot påviste at lymfeknutemetastaser ga signifikant nedsatt progresjonsfri overlevelse, men nådde ikke signifikant nivå når det gjaldt overall survival. Forfatteren kommenterer at dette trolig skyldes det lave pasienttallet inkludert i studien (n=26). (43)

Umbilektomi

Herr, Ashley og Siefker-Radke argumenterer for eksisjon av umbilicus som standard ved kirurgisk behandling av urachuscarinom. (3, 17, 34) De begrunner anbefalingen i den anatomiske utbredelsen av urachus, som strekker seg fra urinblæren til umbilicus. En oversiktsartikkel skrevet av Sheldon et al. i 1985 fant at rundt 7% av pasienter med urachuscarinom kan ha spredning til umbilicus ved diagnosepunktet. (30) Ashley et al. sammenlignet de 27 umbilektomerte pasientene med de 32 pasientene som ikke hadde fått denne behandlingen. Her medførte fravær av umbilektomi en RR på 3,0 (95%KI 1,3-6,8). Dette holdt seg ikke signifikant ved multivariat-analyse, men forfatteren mistenker at dette skyldes for liten populasjon i studiet. Fravær av umbilektomi var også assosiert med positiv kirurgisk margin. (34) Studien utført av Siefker-Radke et al. skriver ikke om umbilektomi alene, men en bloc reseksjon av tumor inkludert det mediane umbilicale ligament og umbilicus. En bloc reseksjon av det mediane umbilicale ligament og umbilicus ga kun grensesignifikant økt overlevelse. Langtidsoverlevelsen var 54% for de som ikke fikk denne behandlingen sammenlignet med 81% hos pasienter operert slik. (p=0.09) (17)

Frie marginer

Det synes å være en klar sammenheng mellom frie marginer og overlevelse for urachuscarcinomer. (30) 4 av de inkluderte studiene har påvist signifikant kortere overlevelse hos pasienter med urachuscarcinom som har positiv kirurgisk margin. (3, 17, 34, 43) Både Ashley og Herr omtalte dette som blant de viktigste prognostiske faktorer for overlevelse. (3, 34) Herr et al. fant positiv kirurgisk margin hos 6 av 50 pasienter. Av disse 6 overlevde 1 (17%) sammenlignet med 34 av 44 (77%) med negativ margin ($p=0,002$). (3) Pinthus et al. observerte ingen signifikant forskjell ut fra denne variabelen, men kommenterer at bare 19 pasienter hadde informasjon om dette, slik populasjonen kan ha vært for liten til å kunne gi svar på dette spørsmålet.

Adjuvant behandling

Studier har vist at urachuscarcinomer generelt er lite responsiv til adjuvant behandling som cytostatika og stråleterapi. Ingen av de inkluderte studiene har påvist signifikant økt overlevelse hos pasienter behandlet med cytostatika. I likhet med de ulike kirurgiske behandlingene er heller ikke disse pasientene randomiserte for hvem som skal og hvem som ikke skal motta kjemoterapi. (24, 28, 34) Til tross for at vi ikke finner noen studier som påviser signifikant økt overlevelse eksisterer det flere rapporterte tilfeller hvor enkelte pasienter har fått en objektiv respons av kjemoterapi. Flesteparten av disse har blitt behandlet for metastasert sykdom. Responsraten i de fleste studiene ligger mellom 14-20%, og man ser best respons på regimer basert på cisplatin og 5-FU. (3, 5, 23, 34, 47, 49)

Diskusjon

Resultatene blant våre pasienter har flere likheter, men også noen ulikheter sammenlignet med resultatene fra litteraturstudien. Den mest åpenbare forskjellen er mann:kvinne-ratioen. Blant de 1066 pasientene beskrevet i de inkluderte artiklene forekommer det en mann:kvinne-ratio på 1,66. Blant våre pasienter ligger dette på 0,75. Alle de inkluderte

studiene presenterer en positiv mann:kvinne-ratio med unntak av Dandekar et al. som også har en mann:kvinne ratio på 0,75 i likhet med vår studie. (20) 14,3% av våre pasienter presenterte med patologiske lymfeknuter, noe som ble funnet hos 8,3% av relevante pasienter i litteraturen.

I likhet med samtlige av studier som kommenterer på dette var hematuri det vanligste symptomet (85,7%) blant pasientene. Forekomst av fjernmetastaser ved diagnose var nærmest identiske (henholdsvis 14,3% blant våre vs.15,4% blant resten). Median tumorstørrelse i vårt studium var 4,0cm, hvilket viste seg å være identisk til median av medianer i andre studier. Alderen blant våre pasienter var noe høyere enn resten av studiene med en median 58 år sammenlignet med en median av median blant studiene på 50 år. Imidlertid presenterer Mylonas et al. med sine 420 pasienter en median alder på 59 år, hvilket tyder på at vi ikke presenterer med påfallende høy median alder i vår studie.

En like stor andel pasienter behandlet ved Universitetssykehuset Nord-Norge er blitt behandlet med partiell cystektomi sammenlignet med det man ser rapportert fra andre steder (57,1% i vår studie vs. 56,2% blant andre studier). En større andel har derimot blitt behandlet med radikal cystektomi (42,9% vs. 15,9%). Flere av pasientene presentert i litteraturen har blitt behandlet bare ved TUR-B, kjemoterapi eller radioterapi. Samtlige av pasienter behandlet i Tromsø har derimot blitt behandlet ved partiell eller radikal cystektomi. Andelen behandlet med lymfeknutetoilette er meget like (42,9% vs. 40,8%). 5-årsoverlevelsen mellom de ulike studiene varierer fra 38-70%, med en median på 46%. I vår studie lever 3 av 7 (42,8%). Imidlertid har bare 2 av disse 3 blitt observert i over 5 år, og vi vet med sikkerhet at 1 pasient døde av annen årsak enn sykdommen.

Litteraturen har beskrevet flere faktorer som har vist seg å være signifikante for å predikere dårlig overlevelse hos pasienter med denne sykdommen. Blant disse finner vi sykdomsstadium (Mayo-, Sheldon-, og TNM-stadium), tumorstørrelse, metastase eller

lymfeknutemetastaser ved diagnosepunkt, differensieringsgrad, histologisk celletype i tumor, ECOG-status og positiv kirurgisk margin etter operativ behandling. Ingen har vist signifikant forskjell ved sammenligning av partiell vs. radikal cystektomi, og ingen har vist signifikant bedre overlevelse etter lymfeknutetoilette eller kjemoterapi. Ashley et al. har funnet tegn til bedre overlevelse etter umbilektomi, men dette nådde ikke signifikans. (34)

Vi besluttet å ikke utføre statistiske analyser i vår studie grunnet lavt antall pasienter. Man ser dog at begge pasientene med høyest sykdomsstadier (Mayo 3-4, Sheldon 4a-4b) og begge med positiv kirurgisk margin døde av sin sykdom. Pasientene som presenterte med metastase og lymfeknutemetastaser døde av sin sykdom, men dette er imidlertid en del av både Mayo og Sheldon-stadiene, så dette er de samme pasientene som presenterte med høyeste stadier. To av tre pasienter behandlet med radikal cystektomi er døde grunnet sin sykdom, mens en siste lever etter en oppfølgingstid på 26 måneder. En av fire pasienter behandlet med partiell cystektomi døde av sin sykdom, en døde av annen årsak etter 45 måneder, og to lever etter henholdsvis 63 og 94 måneder. To av tre pasienter behandlet med lymfeknutetoilette er døde av sin sykdom, mens den tredje er samme pasient som lever etter radikal cystektomi. Pasientene behandlet med radikal cystektomi presenterte dog med mer utbredt sykdom. Disse inkluderer pasientene som presenterte i høyeste stadier, og pasienten med største tumordiameter (8cm). Ingen av pasientene er umbilektomert.

Vi fant ingen studier som påviste signifikant økt overlevelse av behandling med kjemoterapi, men flere påviste enkelte objektive responser, spesielt på regimer basert på cisplatin og 5-FU. Dette er regimet en av våre pasienter ble behandlet med for metastasert sykdom, hvor man kunne observere lett regresjon av infiltrerte lymfeknuter og stans av tumorvekst i ca. 5 måneder.

Kunne våre pasienter vært behandlet annerledes? Hos våre pasienter ble 3 av 7 behandlet med radikal cystektomi, og 4 av 7 med partiell cystektomi. 2 av pasientene behandlet med

radikal cystektomi og 1 av pasientene behandlet med partiell cystektomi ble behandlet med pelvisk lymfeknutetoilette. Som tidligere nevnt er andelen behandlet med partiell cystektomi i vår studie svært lik det vi finner i litteraturen. Pasientene behandlet med radikal cystektomi har presentert med høyest sykdomsstadier og største tumordiameter. Det kan derfor tenkes at disse pasientene ikke lot seg gjøre å behandle adekvat med partiell cystektomi, da dette forutsetter at man kan fjerne hele tumor og samtidig etterlate nok blærevev til å lage en funksjonell blære. Bare pasient 6 hadde preoperativ mistanke om patologiske lymfeknuter, og her ble det funnet 3 patologiske lymfeknuter etter lymfeknutetoilette. Alle pasienter ble behandlet i kurativ hensikt. Da ingen ble operert i palliativ hensikt synes det ikke å være noen grunn til å utelate å gjennomføre lymfeknutetoilette. 1 pasient presenterte med metastase og 2 utviklet metastaser senere i forløpet. En av disse mottok kjemoterapi. Da vi ikke finner sterke argumenter for effekt av kjemoterapi kan vi ikke uttale oss om de 2 siste burde fått dette eller ikke.

Forslag til retningslinjer for behandling

Vi har nå fastslått at vi ikke finner noen økt overlevelse av å utføre radikal cystektomi sammenlignet med partiell cystektomi, hverken i litteraturen eller blant våre egne pasienter. Pasienter behandlet med partiell cystektomi opplever derimot samme overlevelse til tross lavere morbiditet, da disse beholder nok blærevolum til å slippe urindeviasjon. Partiell cystektomi virker således å være et bedre alternativ enn radikal cystektomi såfremt inngrepet ikke går på bekostning av radikalitet, og så lenge det lar seg gjøre å etterlate nok blærevev etter reseksjon av tumor til at urinblæren kan rekonstrueres.

Ingen av studiene vi har sett på har vist økt overlevelse av å utføre lymfeknutetoilette. Derimot har det til dags dato ikke blitt utført randomiserte studier som undersøker effekten av lymfeknutetoilette for behandling av urachuscarinom. Fraværet av signifikante resultater kan skyldes at pasienter behandlet slik har blitt preoperativt selektert basert på høyere sykdomsstadier og andre risikofaktorer. Der er vist signifikant redusert overlevelse

blant pasienter som presenterer med lymfeknutemetastaser eller har positiv kirurgisk margin, og tumor responderer også dårlig på adjuvant behandling. Dette understreker betydning av å fjerne alt tumorvev. Chen et al. argumenterer for at lymfeknutetoilette ikke er nødvendig med mindre man får mistanke om dette ved preoperativ diagnostikk. Rasjonale bak dette er at studier ikke har påvist økt overlevelse av å utføre dette hos tilfeldig selekterte pasienter. I tillegg ble 5 pasienter behandlet med lymfeknutetoilette i Chens studie, og bare de 2 pasientene med preoperativ mistanke om lymfeknutemetastaser viste seg å ha dette. (42) I studien til Bruins et al. ble derimot 5 (33%) av de 15 patologiske lymfeknutene oppdaget etter lymfeknutetoilette uten at de hadde blitt oppdaget ved preoperativ diagnostikk. (22) Dette viser at pasienter kan ha patologiske lymfeknuter til tross for at disse ikke oppdages preoperativt. 66 av 811 (8,13%) av pasientene i studiene med tilgjengelig data presenterte med patologiske lymfeknuter. Hvis man bare tar for seg behandlet med lymfeknutetoilette pasienter presenterte 66 av 331 (20,0%) med patologiske lymfeknuter. Da disse som sagt ikke var randomiserte ble sannsynligvis mange behandlet med lymfeknutetoilette grunnet høy preoperativ mistanke, men ettersom det er påvist at man kan identifisere patologiske lymfeknuter ved utførelse av lymfeknutetoilette til tross for manglende preoperativ mistanke, er det sannsynlig at det reelle antallet patologiske lymfeknuter blant denne pasientgruppen ligger et sted mellom 8,13-20,0%. Når det gjelder prostatacancer anbefaler retningslinjene utarbeidet av European Association of Urology å utføre bekken-lymfeknutetoilette hos alle med en preoperativ risiko for å ha lymfeknutemetastaser på over 5%. Det finnes ingen anerkjente metoder å beregne preoperativ risiko for lymfeknutemetastaser ved urachuscarinom, men ut fra det vi finner i litteraturen har gruppen i sin helhet en risiko på >5%. (50) En metaanalyse utført av Szarvas et al. i 2016 fant en forekomst av lymfeknutemetastaser på 17%. (4) I tillegg til tidligere nevnte argumenter for å utføre lymfeknutetoilette, er dette også viktig for å kunne predikere pasienters prognose. Både Mayo-, Sheldon- og TNM bruker lymfeknutemetastaser som en faktor for å bestemme sykdomsstadium, som igjen er vist å signifikant påvirke overlevelse.

Få av studiene vi har undersøkt har uttalt seg om effekt av umbilektomi. Ashley et al. påviser ikke signifikant økt overlevelse, men fant at fravær av umbilektomi var signifikant assosiert med positiv kirurgisk margin, hvilket flere studier har assosiert med lavere overlevelse. (3,17,34,43) Sheldon et al. presenterte i sin oversiktsartikkel at inntil 7% av pasienter kan ha umbilikal spredning. (30) Blant våre pasienter ble ingen umbilektomert, og vi registrerte heller ingen residiver i umbilicus. Imidlertid presenterer vi bare med 7 pasienter i vår studie, så med en sannsynlighet for spredning til umbilicus på 7% er det ikke uventet at vi ikke finner pasienter med umbilikal spredning i vår studie. Dette indikerer at det kan være en fordel å utføre umbilektomi ved behandling av denne sykdommen, men vi har ikke nok data til å uttale noen sterk anbefaling om dette.

Når det gjelder kjemoterapi har vi ingen sterke argumenter hverken fra litteraturen eller egen erfaring. Flere studier inkludert undertegnede har funnet objektiv respons på regimer basert på 5-FU + cisplatin, men mer forskning trengs på dette feltet før vi kan anbefale noe.

Styrker og svakheter ved oppgaven

Det er så vidt vi er kjent den første studien som publiserer data om pasienter med denne sjeldne sykdommen behandlet ved en norsk institusjon. I tillegg er det utført et omfattende litteratursøk som har hentet inn mye informasjon, og til sammen inkluderer hele 1066 pasienter. Søket skulle med sannsynlighet ha funnet det meste av relevant litteratur om temaet. Vi har dog sett oss nødt til å ekskludere flere relevante artikler da mange artikler har publisert data fra samme sykehus/register innad i samme tidsrom og har derfor trolig har inkludert delvis overlappende pasientpopulasjoner. I tillegg kan det ikke utelukkes at det eksisterer relevante artikler som ikke ble fanget opp av litteratursøket. Om disse studiene viser motstridende resultater fra de vi har inkludert er dette en potensiell feilkilde for resultatene i vår studie.

En svakhet med studiet er at ettersom sykdommen er så sjelden som den er har vi et veldig begrenset antall egne pasienter. På grunn av dette har vi ingen statistiske analyser som viser forskjell i overlevelse blant våre pasienter ut fra ulike faktorer, og kan derved ikke anvende våre resultater til å vurdere hvilke faktorer som predikerer og ikke predikerer overlevelse.

Det har også vært problematisk å sammenligne de ulike studiene da flere studier anvender ulike diagnosekriterier for hva de definerer som urachuscarinom. Enkelte har brukt strenge kriterier som med sannsynlighet utelukker en del reelle urachuscarinomer, og andre har brukt kriterier som kan komme til å inkludere non-urachale adenocarcinomer oppstått i selve blæreslimhinnen. I vår studie presenterte samtlige av pasientene med adenocarcinomer. Dette er ikke uventet da dette klart er den vanligste tumoren som oppstår i urachus. Andre studier har dog også funnet pasienter med uroteliale- og plateepitelcarcinomer med mistenkt opphav i urachus. Dette gjør at våre pasienter ikke nødvendigvis er helt sammenlignbare med pasientene som presenteres i annen litteratur. Imidlertid presenterer 90% av de 1066 pasientene inkludert i litteraturstudien med sikre adenocarcinomer, så andre histologier vil trolig ikke påvirke resultatene i særlig stor grad.

Da samtlige av studiene er retrospektive kohorter og pasientserier uten randomisering kan disse være utsatt for flere feilkilder, og kan påvirkes av flere konfunderende faktorer. Viktige konfunderende faktorer er at flesteparten av artiklene mangler informasjon om pasienters komorbiditeter og på hvilken bakgrunn de ble selektert til å motta den behandlingen de fikk. Da kan det som tidligere nevnt hende at pasientene som har mottatt en behandling har hatt høyere sykdomsstadium enn pasienter som har mottatt en annen behandling. En styrke med studiene er at samtlige inkluderer alle pasienter fra visse sykehus/registre innen gitte tidsrom, hvilket forhindrer seleksjonsbias. Her blir det dog igjen et problem at ulike studier definerer ulikt hva som skal regnes som urachuscarinom, da enkelte pasienter kan ha blitt ekskludert grunnet for strenge kriterier og motsatt. Variasjonen i definisjonen av sykdommen gjør det utfordrende å vurdere om resultatene er representative for hele den

relevante populasjonen. Når det kommer til valg av behandling finner imidlertid samtlige av studiene samme resultater uavhengige av sykdomsdefinisjon. Dette sannsynliggjør at resultatene er generaliserbare, og at våre pasienter kan sammenlignes med pasientene fra de andre studiene.

Konklusjon

I vår studie har vi observert en forekomst på 7 pasienter med urachuscarcinom ved Universitetssykehuset Nord-Norge over en periode på 16 år. Ut fra disse data vil vi kunne forvente at det dukker opp pasienter med denne sykdommen med 2-3 års mellomrom.

Vi har funnet ut at studier rapporterer prognostiske faktorer for overlevelse ved urachuscarcinom til å være sykdomsstadium, tumorstørrelse, differensieringsgrad, histologisk differensiering, fjerne metastaser, lymfeknutemetastaser og ECOG-status. Videre finner vi at resultatene fra vårt begrensede pasientmateriale synes å overensstemme med data vi finner i andre studier.

Vi finner ikke noe som tyder på at man er nødt til å utføre radikal cystektomi ved små tumormasser. Der hvor tumor muliggjør å etterlate tilstrekkelig blærevev etter eksisjon av tumor synes det å være adekvat å utføre partiell cystektomi. Dette fører ut fra våre funn til lik overlevelse, men bedre postoperativ morbiditet.

I vårt data finner vi at 1 av 7 (14,5%) presenterer med lymfeknutemetastaser, noe som med sannsynlighet ligger mellom 8-20% blant pasientene inkludert i litteraturstudien. Til tross for fravær av signifikant økt overlevelse hos pasienter behandlet med lymfeknutetoilette bør dette vurderes nøye hos alle pasienter som behandlet i kurativ hensikt.

Referanser

1. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. ECOG Performance Status. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status> (28.05.18).
2. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Classification system. <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (28.05.18).
3. Herr HW, Bochner BH, Sharp D, et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol* 2007; 178: 74-8; discussion 8.
4. Szarvas T, Modos O, Niedworok C, et al. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma-A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases. *Urol Oncol* 2016; 34: 388-98.
5. Jung HA, Sun JM, Park SH, et al. Treatment Outcome and Relevance of Palliative Chemotherapy in Urachal Cancer. *Chemotherapy* 2014; 60: 73-80.
6. Gospodarowicz M, O'Sullivan B. Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 13-8.
7. Carlson BM. Placenta and extraembryonic membranes. In: Carlson BM, editor. *Human embryology and developmental biology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013: 117-35.
8. Palazzi DC. Care of the umbilicus and management of umbilical disorders. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/care-of-the-umbilicus-and-management-of-umbilical-disorders> (28.05.18.). 2016.
9. Gleason JM, Bowlin PR, Bagli DJ, et al. A comprehensive review of pediatric urachal anomalies and predictive analysis for adult urachal adenocarcinoma. *J Urol* 2015; 193: 632-6.
10. Schubert GE, Pavkovic MB, Bethke-Bedurftig BA. Tubular urachal remnants in adult bladders. *J Urol* 1982; 127: 40-2.
11. Begg RC. The Urachus: its Anatomy, Histology and Development. *J Anat* 1930; 64: 170-83.
12. Tyler DE. Epithelium of Intestinal Type in the Normal Urachus: A New Theory of Vesical Embryology. *J Urol* 1964; 92: 505-7.
13. Gopalan A, Sharp DS, Fine SW, et al. Urachal carcinoma: a clinicopathologic analysis of 24 cases with outcome correlation. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 659-68.
14. Dhillon J, Liang Y, Kamat AM, et al. Urachal carcinoma: a pathologic and clinical study of 46 cases. *Hum Pathol* 2015; 46: 1808-14.
15. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 1991; 67: 2165-72.
16. Wright JL, Porter MP, Li CI, et al. Differences in survival among patients with urachal and nonurachal adenocarcinomas of the bladder. *Cancer* 2006; 107: 721-8.
17. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Journal of Urology* 2003; 169: 1295-8.
18. Paner GP, Barkan GA, Mehta V, et al. Urachal carcinomas of the nonglandular type: salient features and considerations in pathologic diagnosis. *American Journal of Surgical Pathology* 2012; 36: 432-42.

19. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer* 2007; 110: 2434-40.
20. Dandekar NP, Dalal AV, Tongaonkar HB, et al. Adenocarcinoma of bladder. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 157-60.
21. Kumar N, Khosla D, Kumar R, et al. Urachal carcinoma: clinicopathological features, treatment and outcome. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 571-4.
22. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol* 2012; 188: 1102-7.
23. Hayashi T, Yuasa T, Uehara S, et al. Clinical outcome of urachal cancer in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2016; 21: 133-8.
24. Kim IK, Lee JY, Kwon JK, et al. Prognostic factors for urachal cancer: a bayesian model-averaging approach. *Korean J Urol* 2014; 55: 574-80.
25. Monteiro V, Cunha TM. Urachal carcinoma: imaging findings. *Acta Radiol Short Rep* 2012; 1.
26. Yu JS, Kim KW, Lee HJ, et al. Urachal remnant diseases: spectrum of CT and US findings. *Radiographics* 2001; 21: 451-61.
27. Koster IM, Cleyndert P, Giard RW. Best cases from the AFIP: urachal carcinoma. *Radiographics* 2009; 29: 939-42.
28. Collins DC, Velazquez-Kennedy K, Deady S, et al. National Incidence, Management and Survival of Urachal Carcinoma. *Rare Tumors* 2016; 8: 6257.
29. Mylonas KS, P OM, Ziogas IA, et al. Malignant urachal neoplasms: A population-based study and systematic review of literature. *Urol* 2017; 35: 33.e11-33.e19.
30. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol* 1984; 131: 1-8.
31. Siefker-Radtke A. Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1715-21.
32. Nakanishi K, Kawai T, Suzuki M, et al. Prognostic factors in urachal adenocarcinoma. A study in 41 specimens of DNA status, proliferating cell-nuclear antigen immunostaining, and argyrophilic nucleolar-organizer region counts. *Hum Pathol* 1996; 27: 240-7.
33. Henly DR, Farrow GM, Zincke H. Urachal cancer: role of conservative surgery. *Urology* 1993; 42: 635-9.
34. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer* 2006; 107: 712-20.
35. Anderstrom C, Johansson SL, von Schultz L. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study. *Cancer* 1983; 52: 1273-80.
36. Mostofi FK, Thomson RV, Dean AL, Jr. Mucous adenocarcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 1955; 8: 741-58.
37. Wilson TG, Pritchett TR, Lieskovsky G, et al. Primary adenocarcinoma of bladder. *Urology* 1991; 38: 223-6.
38. Herr HW. Urachal carcinoma: the case for extended partial cystectomy. *Journal of Urology* 1994; 151: 365-6.
39. Knoedler J, Frank I. Organ-sparing surgery in urology: partial cystectomy. *Curr Opin Urol* 2015; 25: 111-5.

40. Stephenson AJ. Radical cystectomy and bladder-sparing treatments for urothelial bladder cancer. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/radical-cystectomy-and-bladder-sparing-treatments-for-urothelial-bladder-cancer> (28.05.18.).
41. Shariat SF. Urinary diversion and reconstruction following cystectomy. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/radical-cystectomy-and-bladder-sparing-treatments-for-urothelial-bladder-cancer> (28.05.18.).
42. Chen D, Li Y, Yu Z, et al. Investigating urachal carcinoma for more than 15 years. *Oncology letters* 2014; 8: 2279-83.
43. Niedworok C, Panitz M, Szarvas T, et al. Urachal Carcinoma of the Bladder: Impact of Clinical and Immunohistochemical Parameters on Prognosis. *J Urol* 2016; 195: 1690-6.
44. Modos O, Reis H, Niedworok C, et al. Mutations of KRAS, NRAS, BRAF, EGFR, and PIK3CA genes in urachal carcinoma: Occurrence and prognostic significance. *Oncotarget* 2016; 7: 39293-301.
45. Wang B, Li X, Ming S, et al. Combined Extraperitoneal and Transperitoneal Laparoscopic Extended Partial Cystectomy for the Treatment of Urachal Carcinoma. *J Endourol* 2016; 30: 280-5.
46. Sirintrapun SJ, Ward M, Woo J, et al. High-stage urachal adenocarcinoma can be associated with microsatellite instability and KRAS mutations. *Hum Pathol* 2014; 45: 327-30.
47. Yazawa S, Kikuchi E, Takeda T, et al. Surgical and chemotherapeutic options for urachal carcinoma: report of ten cases and literature review. *Urol Int* 2012; 88: 209-14.
48. Pinthus JH, Haddad R, Trachtenberg J, et al. Population based survival data on urachal tumors. *Journal of Urology* 2006; 175: 2042-7; discussion 7.
49. Johnson DE, Hodge GB, Abdul-Karim FW, et al. Urachal carcinoma. *Urology* 1985; 26: 218-21.
50. European Association of Urology. Prostate Cancer. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (28.05.18.).
51. Litwin MS, Tan HJ. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA* 2017; 317: 2532-42.

Tabeller og figurer

Sheldon 1	Begrenset til urachal mucosa
Sheldon 2	Invasjon begrenset til urachus
Sheldon 3a	Lokal invasjon av blære
Sheldon 3b	Lokal invasjon til abdominalvegg
Sheldon 3c	Lokal invasjon av peritoneum
Sheldon 3d	Lokal invasjon til andre organer enn blære
Sheldon 4a	Metastase til regionale lymfeknuter
Sheldon 4b	Fjernmetastaser

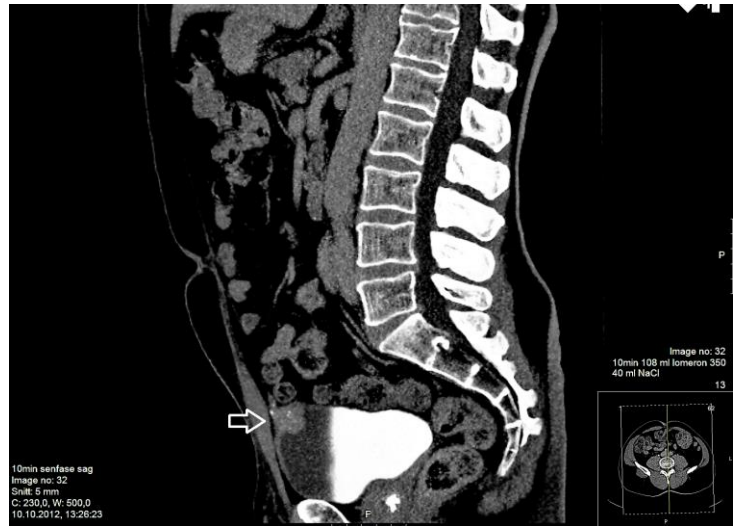
Tabell 1: Sheldon stadier.

Mayo 1	Tumor begrenset til urachus og/eller blære
Mayo 2	Invasjon gjennom muskellag i urachus og/eller blære
Mayo 3	Infiltrasjon av regionale lymfeknuter
Mayo 4	Infiltrasjon av ikke-regionale lymfeknuter eller annen fjernmetastase

Tabell 2: Mayo stadier

TNM 1 (T1N0M0)	Invasjon av subepitelt bindevev
TNM 2 (T2N0M0)	Invasjon av muscularis propria
TNM 3 (T3M0N0 eller T4aN0M0)	Invasjon av perivesicalt bindevev, prostata, uterus eller vagina
TNM 4 (T4b eller hvilken som helst T med N1-3 eller M1)	Invasjon av abdominalvegg og eller lymfeknute- eller fjernmetastaser

Tabell 3: TNM stadier.



Figur 1:

Til venstre: Bilde av en patent urachus fra blære til umbilicus.

Til høyre: Bilde av pasient 3 i case serien. Viser urachuscarinom anterosuperiort i blære som strekker seg opp i urachus. Det kan ses kalsifiseringer i tumor som opptrer i 50-70% av tilfellene.

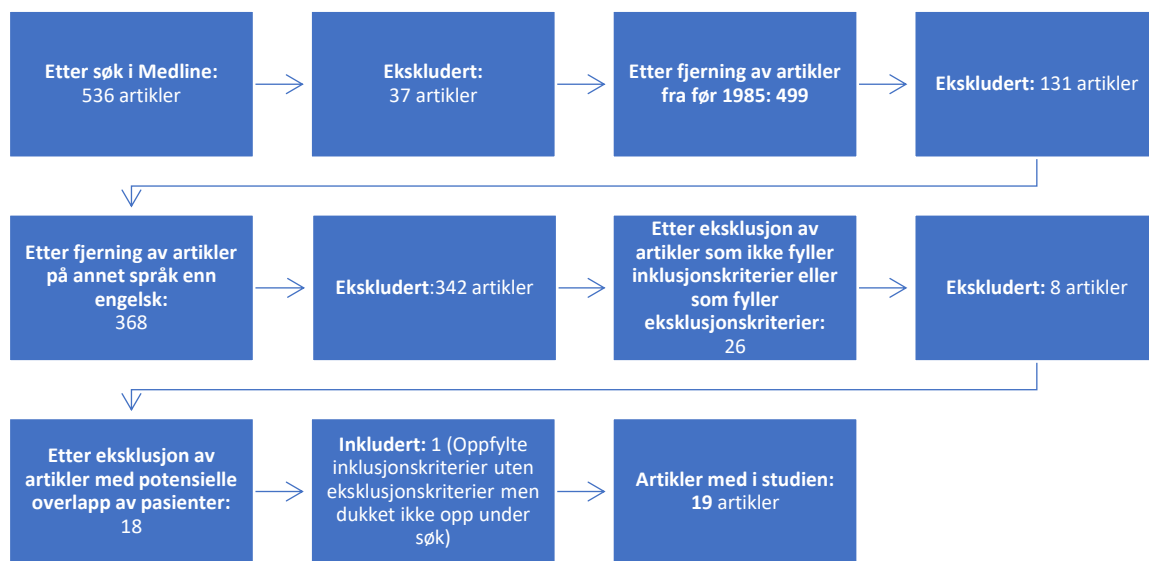
1. exp URACHUS/	12. adenocarcinoma .ti,ab,kw.	23. death .ti,ab,kw.
2. urach* .ti,ab,kw.	13. pathology .ti,ab,kw.	24. factors .ti,ab,kw.
3. exp NEOPLASMS/	14. cancer .ti,ab,kw.	25. therapy .ti,ab,kw.
4. exp CARCINOMA/	15. exp PROGNOSIS/	26. surgery .ti,ab,kw.
5. exp ADENOCARCINOMA/	16. exp Treatment Outcome/	27. chemotherapy .ti,ab,kw.
6. exp PATHOLOGY/	17. exp SURVIVAL/	28. cystectomy .ti,ab,kw.
7. malign* .ti,ab,kw.	18. exp MORTALITY/	29. outcome .ti,ab,kw.
8. lesion .ti,ab,kw.	19. exp CYSTECTOMY/	30. 1 or 2

9. tumor .ti,ab,kw.	20. exp DEATH/	31. 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
10. tumour .ti,ab,kw.	21. prognos* .ti,ab,kw.	32. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29
11. carcinoma .ti,ab,kw.	22. survival .ti,ab,kw.	33. 30 and 31 and 32

Tabell 4: Oppbygning av søket på Medline. Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present (18.04.2018)

Urachus	Cancer	Prognose/utfall/behandling
exp URACHUS/ (MeSH) Urach* .ti,ab,kw.	exp NEOPLASMS/ (MeSH) exp CARCINOMA/ (MeSH) exp ADENOCARCINOMA/ (MeSH) exp PATHOLOGY/ (MeSH) Malign* .ti,ab,kw. Lesion .ti,ab,kw. Tumor .ti,ab,kw. Tumour .ti,ab,kw. Carcinoma .ti,ab,kw. Adenocarcinoma .ti,ab,kw. Pathology .ti,ab,kw. Cancer .ti,ab,kw.	exp PROGNOSIS/ (MeSH) exp Treatment Outcome/ (MeSH) exp SURVIVAL/ (MeSH) exp MORTALITY/ (MeSH) exp CYSTECTOMY/ (MeSH) exp DEATH/ (MeSH) Prognos* .ti,ab,kw. Survival .ti,ab,kw. Death .ti,ab,kw. Factors .ti,ab,kw. Therapy .ti,ab,kw. Surgery .ti,ab,kw. Chemotherapy .ti,ab,kw. Cystectomy .ti,ab,kw. Outcome .ti,ab,kw.

Tabell 5: Inndeling av litteratursøk i 3 hovedkategorier. Søkeregninger innad i hver kategori er knyttet sammen med «OR». De tre hovedkategoriene er knyttet sammen med «AND». **ti:** Tittel. **ab:** abstrakt. **kw:** keyword/nøkkelord. *****: Trunkering av søk.



Figur 2: Flyttdiagram som viser prosessen for seleksjon av artikler til litteraturstudien.

Pasient	Alder	Kjønn	Hematuri	Røyk	ASA
1	79	M	Ja	Ja	2
2	58	M	Ja	Sluttet	2
3	49	K	Ja	Sluttet	2
4	70	K	Ja	Nei	2
5	74	K	Ja	Nei	2
6	23	M	Ja	Ja	1
7	44	K	Nei	Sluttet	2

Tabell 6: Klinisk-patologiske data fra individuelle pasienter. **M:** mann. **K:** kvinne. **ASA:** American Society of Anesthesiologists klassifikasjon for risiko ved kirurgiske inngrep.

Case	Behandling	Lokalt residiv	Metastase ved diagnose	Metastase	Oppfølgingstid (måned)	Status
1	PC	Nei	Nei	Nei	45	Død – AE
2	PC	Nei	Nei	Nei	63	Lever – US
3	RC + LND	Nei	Nei	Nei	26	Lever – US
4	RC	Nei	Ja	Ja	41	Død – K
5	PC + LND	Nei	Nei	Ja	26	Død – K
6	RC + LND	Nei	Nei	Ja	16	Død – K
7	PC	Ja	Nei	Nei	94	Lever – US

Tumorstørrelse, cm	TNM	Mayo	Sheldon	Positiv lymf	Histologi	Reseksjonsrand
4	2	1	3a	Nei	Mucinøs	Neg
2,4	2	1	3a	Nei	Mucinøs	Neg
8	3a	2	3a	Nei	Muc + sig	Neg
3,5	4b	4	4b	Nei	Mucinøs	Pos
4	3b	2	3a	Nei	Mucinøs	Neg
7,5	3b	3	4a	Ja	Signetcelle	Pos
1	1	1	3a	Nei	Mucinøs	Neg

Tabell 7: Behandling, residiv, og status ved forrige gjennomgang. **PC:** Partiell cystektomi. **RC:** Radikal cystektomi. **LND:** Lymph node dissection. **AE:** annen årsak enn kreft. **US:** uten sykdom. **K:** kreft.

Forfatter	n	Alder (år, median)	Vanligste		Tumorstørrelse (cm, median)	Partiell cystektomi	Radikal cystektomi	5-års overlevelse (%)	Overall survival	Follow up (mnd, median)	
			m:k	symptom							
Collins	26	-	1,6	-	-	8	10		31		
Niedworok	26	48 (r32-73)	1,4	Hematuri	7	21	4	46		50 (r3-163)	
Mylonas	420	59	1,4	-		220	41		57	104	
Modos	22			-		15	5		35		
Nakanishi	41	47* (r18-78)	2,7	Hematuri	5	21	20	50		32 (r3-214)	
Wang	16	53* (r35-73)		Hematuri		16				36	
Hayasi	28	53	3	Hematuri	3	12	5	45	43	43	
Jung	28	46 (r26-67)	2,1	Hematuri	3					94	
Kim	41	50	1,4	Hematuri		29	6	56		65	
Sirintrapun	7	54 (r18-71)	2,5	-							
Bruins	152	50 (r20-90)	1,4	-	30	81	20	45	48	110	
Yazawa	10	55 (r31-70)	4	Hematuri	1	5	4			42	
Herr	50	50 (r16-87)	1,8	-	2	50		70		61	
Ashley	66	61*	2,3	Hematuri	13	46	14	49†			
Pinthus	40	52	1,4	-		28	4		122*	73	
Siefker-Radtke	42	47 (r22-75)	1,1	-	7	28	7	40	46	31 (r2-154)	
Dandekar	21	49*	0,8	Hematuri		10	9	46			
Johnson	14	55 (r38-76)	1,8	-		11	1				
Chen	17	50	1,4	Hematuri	1	12	2	38		58	
Sum	1067	50 (r46-59)	1,64	10/19	15,4 %	4 (3,2-4,4)	56,2 %	15,9 %	46 (38-70)	47 (31-94)	50 (31-110)

Tabell 8: Oversikt over demografiske og klinisk-patologisk data, samt behandling og overlevelse i de inkluderte studiene. Sum inkluderer bare studier som har omtalt en variabel. **M:** Mann. **K:** kvinne. *: Gjennomsnitt i stedet for median. †: Cancer spesifikk overlevelse. r: range

Forfatter	n	+LN ved diagnose	Lymfeknutetoilette	Andel +LN blant lymfad
Mylonas KS et al	420	19(4,5%)	142(33,8%)	19 av 142(13,4%)
Wang et al	26	5(19,2%)	26(100%)	5 av 26(19,2%)
Hayasi T et al	28	1(3,6%)	17(60,7%)	1 av 17(5,9%)
Bruins HM	152	15(9,9%)	43(28,3%)	15 av 43(34,9%)
Yazawa S	10	2(20,0%)	9(90%)	2 av 9(22,2%)
Herr	50	8(16,0%)	50 (100%)	50(16,0%)
Ashley RA	66	9(13,6%)	20(30,3%)	9 av 20(45,0%)
Siefker-Radtke	42	5(11,9%)	19(45,2%)	5 av 19(26,3%)
Chen	17	2(11,8%)	5(29,4%)	2 av 5(40,0%)
Sum	811	66 av 811 (8,13%)	331 av 811(40,8%)	66 av 331 (20,0%)

Tabell 9: Oversikt over lymfeknutestatus og lymfeknutetoilette blant studiene som omtaler dette. **+LN:** lymfeknutemetastase.

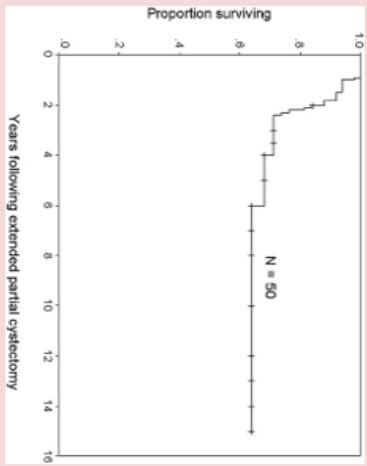
Forfatter	Mayo-stadium				Sheldon-stadium				TNM-stadium			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
Collins	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedworok	-	-	-	-	0	0	18	6	-	-	-	-
Mylonas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Modos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nakanishi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wang	-	-	-	-	1	5	11	0	-	-	-	-
Hayasi	-	-	-	-	0	2	23	3	-	-	-	-
Jung	10	13	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-
Kim	18	14	4	5	0	0	33	8	-	-	-	-
Sirintrapun	-	-	-	-	0	0	3	4	-	-	-	-
Bruins	-	-	-	-	0	0	85	45	-	-	-	-
Yazawa	-	-	-	-	-	-	-	-	1	4	4	1
Herr	-	-	-	-	2	2	44	2	-	-	-	-
Ashley	28	19	6	13	-	-	-	-	-	-	-	-
Pinthus	-	-	-	-	6	0	22	0	-	-	-	-
Siefker-Radtke	-	-	-	-	0	0	27	5	-	-	-	-
Dandekar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Johnson	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chen	-	-	-	-	0	2	11	4	0	7	6	4
Sum	56	46	12	21	9	11	277	77	1	11	10	5
Totalt	135				387				26			

Tabell 10: Oversikt over hvilke stadier pasientene i de ulike studiene presenterte med. Ulike studier bruker ulike systemer. Enkelte studier oppgir ikke sykdomsstadium.

Forfatter	N	Adeno	Urotel	Plateptiel	Uspes/annen
Collins DC et al.	26	15 (57,7%)	7 (26,9%)	1 (3,8%)	3 (11,5%)
Niedworok C et al.	26	26 (100%)			
Mylonas KS et al	420	346 (82,4%)	43 (10,2%)	11 (2,6%)	20 (4,8%)
Modos O et al	22	22 (100%)			
Nakanishi K	41	41 (100%)			
Wang et al	16	16 (100%)			
Hayasi T et al	28	28 (100%)			
Jung HA et al	28	27 (96,4%)			1 (0,4%)
Kim IK	41	40 (97,6%)		1 (2,4%)	
Sirintrapun SJ	7	7 (100%)			
Bruins HM	152	143 (94,1%)	7 (4,6%)		2 (1,3%)
Yazawa S	10	10 (100%)			
Herr	50	50 (100%)			
Ashley RA	66	66 (100%)	8 (12%)	1 (2%)	4 (6%)
Pinthus	40	40 (100%)			
Siefker-Radtke	42	42 (100%)			
Dandekar	21	21 (100%)			
Johnson DE	14	14 (100%)			
Chen	17	14 (82,3%)	2 (11,7%)		1 (5,9%)
Sum	1067	968 (89,9%)	67 (6,2%)	14 (1,3%)	31 (2,9%)

Tabell 11: Oversikt over hvilke histologier pasientene i de ulike studiene presenterte med.

Referanse:
Herr HW, Bochner BH, Sharp D et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. J Urol. 2007;178(1):74-8

Formål	Materiale og metode	Resultater	Design: Retrospektiv kohorte
Undersøke utfall og prognostiske faktorer hos pasienter med urachuscarcinom behandlet med partiell cystektomi og pelvisk lymfadenektomi.	Kasusene som ble inkludert var samtlige pasienter med adenocarcinom i blæretoppen behandlet med partiell cystektomi med pelvisk lymfadenektomi behandlet ved Memorial Sloan-Kettering Cancer Center mellom 1984-2004.	N=50 (32 menn og 18 kvinner) med median alder 50 år (range 16-87) ble inkludert.	Dokumentasjonsnivå 2b
Konklusjon	Endepunktene i studien var CFS og lokalt residiv. Pasienter i live ved siste follow-up eller som døde av andre årsaker ble sensurert ved dette tidspunktet. Overlevelse definert som tid fra kirurgi til død av kreft.		Grade: II
Brede reseksjonsmarginer som fjerner tumormassen og hele urachus med negative bløtveismarginer kurerer de fleste ikke-metastatiske tilfeller.	Assosiasjoner mellom pasient, tumor og kirurgiske variablers effekt på overlevelse ble undersøkt med Pearsons Kji-kvadrat-test. Cox proporsjonal hazards regressjon ble brukt i multivariate analyse for prediktorer for post-cystektomi overlevelse. Statistiske tester var 2-sidede, og p-verdier <0,05 ble regnet som signifikante.	Tabell over CFS hos pasientene etter kirurgi: 35 (70%) pasienter overlevde. 9 pasienter lokk lokalt residiv innen de første 2 år etter kirurgi. Av disse døde 6 pasienter. Fjernmetastaser utviklet seg hos 16 (32%). Median tid fra operasjon til kirurgi var 22 måneder (range 0,9-4 år).	Diskusjon/kommentarer
Land	USA	Det ble observert dårligere overlevelse hos pasienter med avansert sykdoms stadium, tilstedeværelse av regionale metastaser og positiv kirurgisk margin. Ved Kji-kvadrat analyse fant man signifikant kortere overlevelse ut fra Sheldon-stadium (p=0,001), lymfeknutemetastase (p=0,02), positiv kirurgisk margin (p=0,002), lokalt residiv (p=0,008) og fjernmetastaser (p<0,001). Ved multivariate analyse var bare Sheldon-stadium og positiv kirurgisk margin fortsatt signifikante (p=0,005 og 0,01).	Var gruppen sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Det oppgis ikke informasjon om bakgrunnsfaktorer. Er gruppen rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Var studien prospektiv? Nei, studien var retrospektiv. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Samtlige da studien er retrospektiv Er det utført frifallsanalyser? Ikke relevant Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Nei, median overlevelse var ikke nådd ved studiens slutt. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja, det er brukt logistiske regressjonsmodeller for å justere for eventuelle konfunderende faktorer. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei, dataene er hentet fra sykehusjournaler.
Ar data innsamling	1984-2004	Kjønn, alder, tumorstørrelse, histologisk mønster og tumorgrad korrelerte ikke med 5-årsoverlevelse.	Svakhhet Bruker lite strenge kriterier for inklusjon da samtlige med adenocarcinom i blæretoppen anses som urachuscarcinom.

Vedlegg

Sammendrag av kunnskapsevaluering av nøkkel-/hovedartikler

Referanse:
 Bruuns HM, Visser O, Ploeg M et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. J Urol. 2012;188(4):1102-7.

		Design: Retrospektiv kohortestudie
	Dokumentasjonsnivå	2b
	Grade:	II
Formål	Materiale og metode	Diskusjon/kommentarer
A kartlegge overlevelse og prognostiske faktorer i en populasjonsbasert studie.	Data ble hentet fra et landsdekkende register. Alle pasienter kodet med urachus (C67.7) mellom 1989-2009 ble inkludert. Data ble kryssjekket med PALGA-databasen som inneholder alle rapporter fra patologiske avdelinger i Nederland.	<p>Median oppfølgning var 9,2 år. Median OS 48mnd. 3-, 5- og 10-års OS 55%, 45% og 39%. Signifkant forskjell i overlevelse ble funnet mellom Sheldon-stadium II eller mindre, IIIA, og IIIB eller høyere (p<0,001). Blant pasienter med metastaser (Sheldon IV) var 5-års RS 15% sammenlignet med 61% hos pasienter uten metastaser (stadium III eller mindre). Radikal cystektomi gav ikke bedre overlevelse enn partiell cystektomi (HR 1,00, 95% CI 0,45-2,21, p=0,996). Ved univariate analyse var prognostiske faktorer for lavere OS tumorvekst i abdominalvegg, peritoneum og/eller nærliggende organer, lymfeknutespredning, fjernmetastase, mikroskopisk positiv kirurgisk margin, makroskopisk residualtumor, lav histologisk differensiering, og tilstedeværelse av signetelcer. Ved multivariat var tumorvekst i abdominalvegg, peritoneum og/eller nærliggende organer (HR 5,13, 95% CI 2,57-10,30, p<0,001), lymfeknutemetastase (HR 1,73, 95% CI 1,17-2,56, p=0,006), fjernmetastase (HR 5,28, 95% CI 2,81-9,94, p<0,001) og makroskopisk residualtumor (HR 5,20, 95% CI 1,23-21,84, p=0,024) uavhengig prognostiske faktorer for redusert OS.</p>
Konklusjon	<p>Pasienter ble inkludert når patolog rapporterte at tumor var av urachal opprinnelse.</p> <p>4 pasienter ble ekskludert grunnet tidligere gastrointestinal eller urologisk malignitet for å redusere risiko for nonprimære urachuscarcinomer. Kohorten ble på n=152.</p>	<p>Var studien prospektiv? Nei, studien var retrospektiv.</p> <p>Ble eksposisjon og utfall målt likt og påtrellig i de to gruppene? Ja.</p> <p>Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja.</p> <p>Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant.</p> <p>Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja.</p> <p>Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Det er utført logistiske regresjonsanalyser for å kontrollere for potensielle prognostiske faktorer. I midlertid mangler man informasjon om dødsårsak og kan ikke med sikkerhet regne ut dødelighet av sykdom.</p> <p>Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei, data er hentet fra registre.</p> <p>Sstyrke: Inkluderer et stort antall pasienter til en så sjelden sykdom å være.</p> <p>Svakhet: Oppgir ikke hvilke diagnostiske kriterier patologene har brukt til å stille diagnose. Mangler informasjon om bakgrunnsfaktorer som komorbiditet.</p>
Prognose påvirkes hovedsakelig av sykdomsstadium, spesielt tilstedeværelse av metastasert sykdom.		
Land	Sheldon-stadier ble brukt for å bestemme sykdomsstadium. Dødsårsak var ikke inkludert i registeret, så CSS kunne ikke regnes ut. Relative survival (RS) ble beregnet ved å sammenligne pasienters overlevelse med forventet overlevelse blant resten av nederlands befolkning.	
Nederland		
Ar data innsamling	OS ble estimert ved Kaplan-Meier survival estimator. Univariat og multivariat hazard regressjonsmodell ble brukt til å identifisere prognostiske variabler.	
1989-2009		

Referanse: Ashley RA, Jomann BA, Sebo TJ et al. <i>Utrachal sarcomoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy.</i> Cancer. 2006;107(4):712-20.		Design: Retrospektiv kohortestudie	
Formål		Materiale og metode	
A kartlegge prognostiske faktorer for overlevelse av utrachusarcinom .		Pasienter ble identifisert ved retrospektiv gjennomgang av journaler og 130 pasienter ble identifiserte utrachale masser behandlet ved Mayo Clinic mellom 1951-2004. 70 av disse var maligne. Av disse nektet 4 tilgang til journalene. N = 66.	
Konklusjon		Resultater	
Tidlig og komplett utvidet partiell cystektomi , inkludert umbilektomi er nødvendig og overlevelse. Patologisk grad og status på kirurgisk margin synes å være viktigste prognostiske variabler.		Mann:kvinnereatio 2:3. Gjennomsnittlig alder 60,7 år (95% CI 57,1-64,4). Vanligste symptom var hematuri (82%). Median tumorstørrelse 4,0cm (95% CI 4,0-6,3). 60 pasienter ble behandlet kirurgisk, og 6 med ekstem stråleterapi. 5-års OS var 49% (95% CI 35-63%).	
Land		Ved multivariat analyse var bare tumorgrad (HR 3,7, 95% CI 1,7-7,9) og kirurgisk margin (HR 3,8, 95 CI 1,9-7,5). Metastaser og positive lymfeknuter var ikke inkludert i multivariat analyse da disse inngår i Mayo score. Det ble ikke funnet signifikant forskjell i overlevelse ut fra kjønn, alder, partiell vs. radikal cystektomi , umbilektomi vs. ingen umbilektomi , lymfadenektomi vs. ingen lymfadenektomi , Mayo-score, tumorstørrelse, tumors differensieringsgrad, tilstedeværelse av en signetringcelle -komponent eller adjuvant terapi.	
USA		Diskusjon/kommentarer	
År data innsamling		Sjekkliste:	
1951-2004.		Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Oppgis ikke data om bakgrunnsfaktorer. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja Var studien prospektiv? Nei, studien er retrospektiv Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja Er det utført frafallsanalyser? Ikke relevant Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei, data er hentet fra medisinske journaler.	
År data innsamling		Sjekkliste:	
1951-2004.		Inkluderer ikke metastaser og lymfeknutespredning i multivariat analyse sammen med sykdomsstadium da disse variablene allerede inngår i sykdomsstadium.	
År data innsamling		Svakhet: Stor variasjon i diagnostidspunkt mellom pasienter. Kan føre til at pasienter diagnostisert tidlig kan ha blitt behandlet annerledes sammenlignet med de diagnostisert sent.	

Referanse: Mylonas KS, P OM, Ziogas IA. Malignant urachal neoplasms: A population-based study and systematic review of literature. Urol. 2017;35(1):33.e11-33.e19.		Design: Retrospektiv kohortestudie	
		Dokumentasjonsnivå	2b
		Grade:	II
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
A studere pasient- og klinkopatologiske karakteristika, samt overlevelse av maligne urachale neoplasmer i en populasjonsbasert kohorte.	Pasienter diagnostisert med maligne urachale neoplasmer mellom 1. januar 1998 – 31. desember 2012 ble identifisert i SEER-databasen. SEER inneholdt anno 2010 18 kreftregistre som til sammen dekte 27,8% av USAs befolkning. Inklusjonskriterier var mikroskopisk bekreftet cancer oppstått i urachus i aktuelle tidsrom. N = 420.	Median alder 59 år (interkvartil range 46-71). Mann:kvinne-ratio 1,44. De fleste tumorer var lavgradige (62,1% var god til moderat differensiering), median tumorstørrelse 4,4cm (0,1-26cm). 346 (82,4%) hadde glandulære tumorer, mens 62 (14,8%) hadde nonglandulære tumorer. 12 (2,9%) manglet histologiske data. 19% hadde non-muskelinvasiv sykdom, 15,2% var muskelinvasiv, 60% hadde spredt seg ut av blæren. 86,5% ble behandlet kirurgisk. 52,4% ble behandlet med partiell cystektomi, 20,7% med lokal eksisjon av tumor, 9,5% med radikal cystektomi. 142 (39,1%) ble lymfadenektomert. 19 (13,4%) pasienter hadde positive lymfeknuter.	Sjekkliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Bakgrunnsfaktorer oppgis ikke. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ja, studien inkluderte alle tilfeller oppstått blant 27,8% av USAs befolkning. Var studien prospektiv? Nei, studien var retrospektiv. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja. Er det utført frifallsanalyser? Ikke relevant. Var oppfølgingsstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Ja. Median follow-up 104 måneder.
Konklusjon	Median, 5-års OS og CSS ble estimert ved Kaplan-Meier, mens log-rank test undersøkte signifikante forskjeller mellom pasienter ut fra demografiske og klinkopatologiske variabler. Multivariat Cox proportional hazard model ble brukt til å identifisere hvilke variabler som var signifikant assosiert med cancer-spesifikk mortalitet.	Median OS var 57 måneder (95% CI: 41,6-72,4), median CSS 105 måneder (95% CI: 61,5-148,5). 5-års OS 51%, 5-års CSS 57%).	Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Statistiske modeller undersøker relevante faktorer. Bare inkludert tumorer oppstått i urachus og ikke blæretopp reduserer sannsynligheten for inklusjon av primære adenocarcinomer fra blære. Mangler dog data om status på kirurgisk margin. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppetilhørighet? Nei, data er hentet i registre. S styrke: Data er hentet fra en stor populasjon. Registeret inneholder data om dødsårsak slik at man kan regne ut CSS. Inkluderer bare tumorer som med sikkerhet har oppstått i urachus og reduserer derfor risiko for å inkludere primære blærecarcinomer. Svakheter: Mangler data om status på kirurgisk margin, hvilket potensielt kan være en konfunderende faktor da andre studier har funnet at dette signifikant påvirker overlevelse.
Land	USA		
Ar data innsamling	1998-2012		

Referanse: Kim IK, Lee JY, Kwon JK et al. Prognostic factors for uterine cancer: a bayesian model-selection approach. Korean J Urol. 2014;55(9):574-80.		Design: Retrospektiv kohorte.	
Formål Å vurdere prognostiske faktorer og CSS hos utachuscarcinom		Dokumentasjonsnivå 2b	
Materiale og metode Dette er en pasientserie hvor data ble hentet fra medisinske journaler ved Severence Hospital. Alle pasienter som fikk identifisert utachuscarcinom i det aktuelle tidsrom ble inkludert i studien.		Grade: II	
Konklusjon 5- og 10-års CSS var 55,9% og 43,4%. Høyere Mayo-stadium og tumorstørrelse er risikofaktorer som kan brukes til å predikere CSS hos pasienter med utachuscarcinom.		Diskusjon/kommentarer Slektliste: Var gruppene sammenliknbare i forhold til viktige bakgrunnsfaktorer? Det oppgis ikke informasjon om bakgrunnsfaktorer. Er gruppene rekruttert fra samme populasjon/befolkningsgruppe? Ja, alle identifiserte tilfeller i et gitt tidsrom er inkludert. Var de eksponerte individene representative for en definert befolkningsgruppe/populasjon? Ikke sikkert, diagnostiske kriterier for sykdom var ikke oppgitt. Var studien prospektiv? Nei, studien er retrospektiv. Ble eksposisjon og utfall målt likt og pålitelig i de to gruppene? Ja. Ble mange nok personer i kohorten fulgt opp? Ja, alle ble fulgt opp. Er det utført frafallanalyser? Ikke relevant. Var oppfølgingstiden lang nok til å påvise positive og/eller negative utfall? Nei. Endepunkt var 5-års overlevelse, men ikke alle pasientene hadde 5 år oppfølgingsstid. Er det tatt hensyn til viktige konfunderende faktorer i design/gjennomføring? Ja, det er utført logistiske regresjonsmodeller for å kontrollere for konfunderende faktorer. Er den som vurderte resultatene (endepunktene) blindet gruppeethrigheten? Nei, data er hentet ut fra medisinske journaler.	
Land Sør-Korea		Styrke Stor mengde pasienter til en så sjelden sykdom å være. Lang oppfølgingsstid. Skiller mellom Sheldon og Mayo ved multivarierte analyse.	
Ar data innsamling 1988-2012		Svakhet Oppgir ikke hvilke kriterier som ble brukt til å definere utachuscarcinom.	
Resultater N= 41 (24 menn og 17 kvinner) med en gjennomsnittlig alder 49,88 +/- 13,8 år.			
Endepunkter for studien var 5- og 10-års CSS. Overlevelse var definert som tid fra diagnose til død fra utachuscarcinom. Pasienter i live ved siste follow-up eller som døde av andre årsaker ble sensurert ved dette punktet. Assosiasjoner mellom pasient, tumor og kirurgiske variabler ble undersøkt ved Pearson Kji-kvadrat. Kaplan-Meier overlevelseskurver ble laget og sammenlignet ved bruk av log-rank test. Bayesian, mode		Overlevelse med CI. 5- og 10-års CSS var 55,9% og 43,4%. Ved multivarierte analyse hadde pasienter med Sheldon 3c eller lavere hadde signifikant høyere 10-års CSS i log-rank test (p=0,004) sammenlignet med stadium 3d eller høyere. 10-års overlevelse var også signifikant høyere ved Mayo 1-2 sammenlignet med 3-4 (p<0,001). 28 (68,3%) hadde mucinøst adenocarcinom, 11 (24,4%) nonmucinøst adenocarcinom, 2 (4,9%) signetringcelle carcinom og 1 (2,4%) plasepitelcarcinom. Pasienter med mucinøse adenocarcinomer hadde signifikant bedre overlevelse sammenlignet med pasienter av annen histologi (p=0,005). Signifikant forskjell ble også funnet for tumor <5cm sammenlignet med over eller lik 5cm (p=0,023). Ved multivarierte analyse med Sheldon ble det ikke funnet andre prognostiske variabler. Ved bruk av Mayo var Mayo-stadium og tumorstørrelse uavhengige faktorer for dårlig prognose.	
beste prediktorene for mortalitet ut fra Bayesian probability theory. P(B≠=0) brukes til å beregne sannsynligheten for at en variabel har effekt. P(B=≠0) kategoriseres slik: <50% er bevis mot en effekt, 50-75% er svakt bevis for en effekt, 75-95% er positiv evidens, 95-99% er sterk evidens, >99% meget sterk. Tosidige tester ble utført med p-verdier <0,05 vurderet som signifikante. Da ingen pasienter hadde lavere enn Sheldon 3a, ble 3a+3b+3c sammenlignet med 3d+4a+4b. Da Mayo og Sheldon begge er mål på sykdomsstadium ble det utført 2 multivarierte analyser hvor den ene hadde bare Sheldon og ikke Mayo, og den andre motsatt.		Ved Bayesian model-avetaging approach ble Mayo funnet å være den mest signifikante faktor for mortalitet (P(B=≠0)≠100%), nummer to var større tumorstørrelse (P(B=≠0)≠95,8%). Det ble ikke observert assosiasjon mellom overlevelse og alder.	