

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Pleura			
Framtaget av: KVA-THORAX	Utgåva: 1.5	Fastställt: 2022-04-12	Sidor: 18

Arbetsgrupp: Hans Brunnström, Aziz Hussein, Cristian Ortiz-Villalon, Göran Elmberger, Katalin Dobra, Levent Akyürek, Martin Mettäväinö, Mátyás Béndek, Miklos Gulyas, Nastaran Monsef, Patrick Micke

I. Innehållsförteckning

I. Innehållsförteckning	1
II. Omfattning	1
III. Klinisk bakgrundsinformation	2
IV. Patologins roll i den diagnostiska processen	2
V. Aktuella provtyper	3
VI. Anvisningar för provtagarens hantering av prover	4
VII. Anamnestisk remissinformation	4
VIII. Hantering av prover på patologlaboratoriet	5
IX. Utskärningsanvisningar	6
X. Analyser	6
Konventionella färgningar	6
Immunhistokemiska färgningar	7
Övriga analyser	8
XI. Rekommenderade klassifikationssystem	9
XII. Information i remissens svarsdel	9
XIII. Svarsmallar	11
Svarsmall biopsi/cytologi	11
Svarsmall resektat	11
XIV. Administrativt	11
SNOMED-koder	11
Provtyps-beteckningar	11
Förslag på kvalitetsindikatorer	12
Rekommenderade svarstider	12
Möjlig delegation	12
XV. Kvalitetsarbete inom patologin	12
XVI. Övrigt	12
Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet	12
Länk till nationellt vårdprogram	12
XVII. Referenser	12
Klassifikationssystem	12
Internationella kvalitetsdokument och riktlinjer	13
Epidemiologi, behandling mm	13
Immunhistokemiska färgningar	13
Övriga analyser	16
Appendix 1. Gradering av epiteloida mesoteliom	18

II. Omfattning

Detta KVASt-dokument omfattar all provtagning (cytologi, biopsi, resektat) från pleura. Fokus ligger på mesoteliom, men handhavande gäller även för andra primära pleurala tumörer, metastaser och icke-neoplastiska sjukdomar samt också de flesta prover från perikard och perikardiella tillstånd. Under flera avsnitt finns dels allmän information och riktlinjer för all provtagning samt därefter specifikt för cytologi, biopsi respektive resektat. För vidare anvisningar gällande diagnostik av icke-mesoteliala maligniteter och metastaser från andra organ hänvisas även till respektive KVASt-dokument för dessa tumörformer. Dokumentet omfattar inte peritoneala mesoteliala sjukdomar (även om en del av dokumentets innehåll kan användas även för dessa).

Den femte utgåvan av WHO-klassifikationen av tumörer i thorax från 2021 ligger till grund för klassifikation och kodning etc. Vidare har KVASt-gruppen, i syfte att utnyttja ett redan utfört omfattande kvalitetsarbete inkl. vetenskaplig granskning, valt att titta på hur motsvarande amerikanska (College of American Pathologists; CAP) och engelska (Royal College of Pathologists; RCPATH) grupper utformat sina dokument.

III. Klinisk bakgrundsinformation

Pleuralt mesoteliom är en ovanlig diagnos, med ca 100 nya fall per år i Sverige. Asbestexponering är vanligaste underliggande orsak och de flesta som drabbas är män. Prognosen är mycket dålig, med cirka 1 års medianöverlevnad. Mesoteliom behandlas vanligen med kemoterapi, men trimodal behandling med omfattande kirurgi (pleurektomi med dekortikering eller extrapleuralt pulmekтоми), kemo- och radioterapi tillämpas också (operation sker då utanför Sverige, oftast i Köpenhamn) i fall med begränsad utbredning och histologiskt epitelioid (eller möjligen bifasisk) typ. Resektat som utförs i Sverige innefattar t.ex. tumorektomi med angränsande lungvävnad (från mindre kilexcision till ibland pulmekтоми) och/eller thoraxvägg av solitär fibrös tumör (SFT) eller sarkom med begränsad utbredning.

Övriga primära tumörer i pleura, såsom mesenkymala tumörer och lymfom, är också ovanliga. Metastaser är mer frekvent förekommande, fr.a. lung-, bröst-, GI- och ovarialcancer samt lymfom, och det är inte ovanligt att lungcancer först diagnostiseras på pleuravätska. Icke-malign pleuravätska är vanligt, och kan orsakas av hjärtsvikt, levercirros, njursjukdom, lungemboli, pneumoni, tuberkulos, svampinfektion, systemisk kollagenos (SLE, RA) mm.

Material från pleura kan erhållas genom tappning av vätska (thorakocentes), transthorakal finnålspunktion (mot tumör), transthorakal mellannålsbiopsi (m/u radiologisk styrning), thorakoskopisk biopsi, öppen biopsi eller resektion.

IV. Patologins roll i den diagnostiska processen

Målet med den morfologiska diagnostiken är att fastställa om neoplastisk tumör föreligger och i så fall tumörens histologiska typ och ursprung, samt även att diagnostisera icke-neoplastiska sjukdomar som infektioner mm.

Mesoteliom kan morfologiskt likna såväl epitelioid tumör som sarkom, och diagnosen är som regel mycket svår att ställa utan tilläggsundersökningar. För att skilja mesoteliom från

metastas av epitelial tumör är idag en panel av immunhistokemiska färgningar standard och kan skilja på dessa entiteter i de allra flesta fall. Att skilja mesoteliom från reaktiva mesoteliala förändringar kan vara mycket svårt och kan kräva fler tilläggsundersökningar och inte sällan utökad eller upprepad provtagning. Utöver immunhistokemi (fr.a. BAP1 och MTAP) finns även tilläggsanalyser som p16-FISH och analys av lösliga receptorer i vätska (i första hand hyaluronan och mesothelin, görs i Huddinge). Elektronmikroskopi kan också vara ett bra hjälpmedel, förutsatt att materialet fixerats för detta tidigt i processen. Den ultrastrukturella analysen är dock tidskrävande och används därför ofta som sista utväg vid svåra fall.

Rapporter från center med cytologisk kompetens, stora provvolym, hög incidens av mesoteliom och högkvalitativa och validerade analysmetoder visar att det går att ställa cytologisk diagnos av epiteloitt mesoteliom med adekvat säkerhet (t.ex. Perth, Australien, med 73-86% sensitivitet och 99% specificitet för pleuracytologi från 517 fall av pleuralt mesoteliom; endast två falskt positiva fall där diagnosen i båda ändrades till metastas av adenokarcinom; säker diagnos baseras här i normalfallet på riklig och atypisk mesotelproliferation med positiv membranös EMA).

De flesta patologavdelningar i Sverige har emellertid få fall av mesoteliom per år, och validering av analyser på cytologiskt material mm varierar, varför kompletterande biopsi för bekräftande av diagnos är och bör vara normalförfarandet i Sverige idag.

Liksom vid cytologi är sensitiviteten vid biopsi också begränsad, och upprepad provtagning behövs inte sällan, fr.a. vid sarkomatoitt mesoteliom (en diagnos som i princip inte är möjlig på cytologi) där även sarkom ingår som viktig differentialdiagnos utöver reaktiva förändringar. Ett nära och multidisciplinärt samarbete liksom frikostig uppföljning och utökad provtagning bör tillämpas. Även konsultation och samarbete mellan patologavdelningar kan ofta vara av värde.

Även om bot i princip inte är möjligt vid mesoteliom bör tidig diagnos eftersträvas, och det patologiska utlåtandet hjälper ofta mycket i valet mellan omedelbar, snar eller senare uppföljning även om säker diagnos inte har kunnat ställas. Exsudat är oftast första tecknet på mesoteliom. I de fall pleuracytologi ger diagnos, så är den därför oftast tidigare än histologiskt grundad diagnos, vilket kan vara av betydelse för ev. respons på behandling.

Diffust mesoteliom behöver också skiljas från de mycket ovanliga varianterna lokaliserat mesoteliom och högt differentierad papillär mesotelial tumör som har bättre prognos, men det kan vara mycket svårt eller omöjligt att säkert ställa dessa diagnoser på biopsi eller cytologi.

Vid infektioner som svamp och fr.a. mykobakterier kan patologin ha stor betydelse, och svar från cyto- eller histopatologisk undersökning kan här ibland vara klart före mikrobiologisk analys. En utmaning är dock att ospecifik lymfocytär pleurit är vanlig bild vid tuberkulos och avancerad mykobakteriell analys kan rimligen inte utföras på alla fall med denna morfologiska bild.

V. Aktuella provtyper

De vanligaste provtyperna vid pleurala förändringar framgår nedan.

Cytologi: Pleuravätska.

Biopsi: Transthorakal mellannålsbiopsi, kirurgisk biopsi.

Resektat: Tumorektomi.

VI. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

Oavsett typ av prov (cytologi/biopsi/resektat) ska provmaterialet hanteras på så sätt att både immunhistokemisk färgning och molekylärpatologisk analys kan utföras. Även om behandlingsprediktiva molekylärpatologiska analyser inte är aktuella vid mesoteliom kan molekylära analyser bli aktuella dels om provet visar lungcancer och dels som diagnostisk analys av vissa tumörer.

Cytologi: Hantering av cytologiskt material måste till del styras av lokala rutiner upparbetade av provtagare och patologavdelning då analyser (som immunhistokemisk färgning) ibland behöver optimeras efter typ av fixering/preparering och då tekniska möjligheter och vana att arbeta med olika prepareringar kan skilja mellan olika patologavdelningar.

Tappad pleuravätska skickas normalt till patologavdelningen utan fixering men efter tillsättande av lite heparin. Cellmaterial från finnålsaspiration kan användas för luft- eller spritfixerade direktutstryk, vätskebaserad cytologi, eller tillsätts i Hanks lösning, koksalt, normosmolär BSA eller formalin – se KVASt-dokument Lungtumörer för mer detaljerad information då detta förfarande inte skiljer från cytologiskt material från lunga.

Biopsi: Biopsier bör skickas i ofärgad pH-neutral buffrad 4%-ig formaldehydlösning (motsvarar 10%-ig formalin). För starkt eller för svagt formalin kan påverka resultatet av vissa analyser, vilket färgat formalin, som ibland används för att små preparat ska synas bättre på patologavdelningen, möjligen också kan göra. Vid perkutan provtagning med mellannål bör idealt minst 3-4 biopsier tas. För mellannålsbiopsier är det för vävnadssparande hantering fördelaktigt om varje vävnadsprov läggs i en separat burk redan vid provtagning. Vävnadsprov avsett för elektronmikroskopi måste tidigt i processen fixeras i glutaraldehyd eller annat lämpligt fixativ enligt lokala rutiner (tillhandahålls ofta av patologavdelningen).

Resektat: Vid resektat med stor tumör i lunga, även om misstanke på primär pleural tumör, eller lobektomi/pulmektomi med pleural tumör, kan hanteringsanvisningar i KVASt-dokument Lungtumörer med fördel följas. Övriga resektat med pleural tumör bör skickas färskt till patologavdelningen (även om biobankning av färskt material vid mesoteliom mm idag inte är rutin). Om resektat skickas i formalin ska inremitterande tillse att preparatet/burken är välfylld och formalinmängden tillräcklig för god fixering (se detaljer under avsnitt VIII. Hantering av prover på patologi-laboratoriet).

VII. Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer
- Remitterande enhet och läkare
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV, misstänkt tuberkulos)

- Om fryssnitt eller snabbsvar önskas och i så fall telefon-/sökarnummer
- Provtagningsdatum och klockslag
- Typ av fixering
- Typ av preparat (inkl. preparatförteckning om flera preparat)
- Klinisk bedömning/diagnos och relevanta tidigare PAD/CD, rtg/labfynd, tidigare sjukdomar, statusfynd, fynd i samband med provtagningen, information om rökning och asbestexponering etc.
- Frågeställning

Det är av stor vikt att adekvat information om bedömning/fynd och frågeställning framgår av remissen, då detta kan styra val av tilläggsanalyser och bedömning. Omfattande information bör därför framgå redan vid första remiss oavsett om diskussion vid multidisciplinär konferens (MDK) planeras.

VIII. Hantering av prover på patologlaboratoriet

Utöver att möjliggöra adekvat diagnostik ska rutinerna för hanteringen på patologavdelningen (inkl. efterföljande analyser, diagnostik och utsvarande) medge att tid från ankomst av prov till slutsvar kan medföra rimlig total utredningstid för patienten. Särskilda rutiner för att åstadkomma korta svarstider är upp till patologavdelningen (t.ex. intern prioritering av utredningsprover/snabbsvarsförfarande, direkt snittning av biopsi för snabbare handläggning och för att undvika att slösa material vid ny snittning, molekylärpatologisk diagnostik parallellt med diagnostisk immunhistokemisk färgning etc.).

Cytologi: Cytologiskt material i vätska omhändertas utifrån typ av vätska. Se även KVASt-dokument Lungtumörer för vidare information. Avseende pleuravätska bör materialet omhändertas relativt snart efter ankomst (provet ska sättas i kyl om snart omhändertagande inte är möjligt som t.ex. under jourtid). Efter alikvotering (om större mängd) och centrifugering kan cellmaterialet användas till direktutstryk, vätskebaserad cytologi (CytoLyt, PreservCyt, CytoRich m.fl. med automatisk processning genom ThinPrep eller SurePath), eller för tillsättande av Hanks lösning eller koksalt (PBS) (för flödescytometri vid lymfomfrågeställning), glutaraldehyd (för elektronmikroskopi), normosmolär BSA eller formalin. Materialet kan därefter vidare användas för cellblockstillverkning (Cellient eller Shandon), men det går också att tillverka cellblock direkt från det centrifugerade materialet (t.ex. plasma-thrombin eller HistoGel) och därefter formalinfixering, eller använda materialet till Cytospin. Direktutstryk från centrifugerat cellmaterial (före fixering) kan utöver till luft- och direkt spritfixerade utstryk (för konventionell färgning) också användas till immunfärgning och molekylära analyser. Långtidslagring av cytologiskt överskottsmaterial, lämpligen i form av cellblock, rekommenderas för möjlighet till framtida kompletterande analyser.

Biopsi: Biopsier fixeras idealt i 24 h i formalin. Samma taktik som för lungtumörer bör tillämpas för biopsier (och cellblock) från pleura (tunna snitt, tillvaratagande av alla snitt etc.) för att spara på materialet om omfattande immun- och molekylär analys skulle behövas – se KVASt-dokument Lungtumörer.

Resektat: Resektat bör fixeras i ofärgad pH-neutral buffrad 4%-ig formaldehydlösning (motsvarar 10%-ig formalin) helst minst 10-20 gånger preparatets volym. Ev. medföljande lungvävnad bör formalinfyllas med t.ex. spruta med kanyl eller med slang via bronksystemet

vid lobektomi/pulmektomi (se även hanteringsanvisningar i KVASt-dokument Lungtumörer). Överfyllnad av själva lungvävnaden med formalin kan leda till artefaktmässig emfysembild och att alveolarmakrofager sköljs bort, varför formalinfyllnad bör ske tills en naturlig anatomisk form erhålls, medan fixering av själva pleura, mjukvävnad och muskler normalt inte är något problem.

Vid stor tumör (fr.a. ≥ 5 cm) kan tumören genomskäras med ett eller flera snitt för bättre fixering om möjligt utan att inkräkta på radikalitetsbedömningen. Tumörstorleken bör mätas i samband med genomskärning.

Resektat fixeras som regel i 48 h innan utskärning. Kortare tid är möjligt vid begränsad mängd lungvävnad och om enskilda tumörhårdar inte är så tjocka, medan längre kan vara aktuellt vid smittorisk, varvid byte av formalin bör ske. Om materialet vid utskärning visar sig vara ofullständigt fixerat bör efterfixering ske före dehydrering.

IX. Utskärningsanvisningar

Preparatets sammansättning och mått noteras. Makroskopisk utbredning i pleurarummet samt ev. inväxt i lungvävnad och överväxt på andra thorakala strukturer såsom diafragma, skelettmuskel, revben, perikard mm noteras, liksom mått på största lesion.

Kritiska ytor som resektionsränder bör färgmarkeras om behov för orientering efter avlägsnande av eventuella suturrader. Minsta mått till resektionsränder noteras. Suturrader som påverkar säkerheten i bedömningen av radikalitet bör noteras (fr.a. tumörnära metallclips/staples).

Efter undersökning av huvudtumören undersöks ev. övrig lungvävnad noggrant för ev. förekomst av tumör och icke-neoplastisk komorbiditet som pleuraplack, asbestkroppar, emfysem, interstitiell lungsjukdom mm.

Tillvaratagande av följande bitar rekommenderas:

- Vinkelräta snitt mot samtliga kritiska resektionsytor (bör tas om tumör < 10 mm från resektionskanten)
- Tvärsnitt från bronkresektionskant (om lobektomi/pulmektomi)
- Multipla bitar från tumör i pleura (totalt 1 bit per cm i största tumörmått upp till ca 10 bitar med tumör är ofta lämpligt)
- Bitar från samtliga platser med misstanke om tumöröverväxt på andra thorakala strukturer
- Bitar från samtliga oklara förändringar i parenkym eller pleura
- 1-2 bitar normal lungvävnad per lob (om större mängd lungvävnad medföljer)
- Samtliga lymfkörtlar – om uppenbar metastas bäddas en bit per lymfkörtel, annars delas lymfkörtlarna i bitar och allt bäddas (rutinmässig nivåsnittning eller immunhistokemisk färgning rekommenderas i nuläget inte), antalet lymfkörtlar behöver inte räknas

X. Analyser

Konventionella färgningar

Konventionella rutinfärgningar är basen vid diagnostik. Hematoxylin-eosin är rutinfärgning vid biopsi/resektat. För cytologi används som regel May-Grünwald-Giemsa vid lufttorkade utstryk och Papanicolau eller hematoxylin-eosin vid direkt spritfixerade utstryk. Cellmaterial från vätskebaserad cytologi färgas som spritfixerade glas, snitt från cellblock normalt med hematoxylin-eosin. På både histopatologiskt och cytologiskt material kan gram-, perjodsyra-Schiff (PAS)- och silverfärgning (t.ex. Gomori) användas för undersökning av mikroorganismer. PAS-diastas eller alcian blå (AB)-PAS är också aktuellt som tilläggsanalys som markör för adenokarcinommetastas.

Immunhistokemiska färgningar

Immunhistokemisk färgning är i princip alltid aktuellt som tillägg för att om möjligt avgöra histologisk typ och ursprung vid malign tumör i pleura samt för vägledning vid misstanke om malignitet.

Vid malign tumör med epiteloitt utseende rekommenderas en panel med minst två markörer som talar för mesoteliom och två markörer som talar för metastas av adenokarcinom i enlighet med internationella riktlinjer, därtill tillägg av ”organspecifik” metastasmarkör. I den mån någon av dessa färgningar inte ger ett otvetydigt resultat måste ytterligare epitoper undersökas. Se tabell och texten nedan för aktuella färgningar. Även andra markörer har föreslagits som BG8 för adenokarcinom och HBME-1 för mesoteliom.

Utöver generella markörer för mesoteliom och metastatiskt adenokarcinom rekommenderas ytterligare tillägg beroende på aktuella differentialdiagnoser. Den vanligaste differentialdiagnosen är lungadenokarcinom, varför rutinmässigt tillägg av TTF-1 alt. napsin A är lämpligt (båda är positiva i en majoritet av lungadenokarcinom och negativa i mesoteliom). CDX2 och CK20 kan användas som positiva markörer för GI-cancer, PAX8 och ev. p16, östrogen- och progesteronreceptor för ovarialcancer, respektive PAX8 och ev. RCC för njurcancer. Såväl östrogen- och progesteronreceptor som mammaglobin, GCDFP15 och SOX10 (uttrycks i trippelnegativ bröstcancer) har något begränsad sensitivitet som positiva markörer för bröstcancer, men den mer sensitiva GATA3 har rapporterats positiv i upp till hälften av mesoteliom vilket begränsar dess värde. (GATA3 är emellertid negativ i de flesta lungadenokarcinom och sarkom, varför färgningen möjligen kan ha ett visst värde som mesoteliommarkör.)

Vad gäller andra typer av metastaser så är p40 en bra markör för skivepitelcancer (och thymom), medan S100, MelanA, HMB45 och SOX10 är användbara markörer för melanom. Ingen enskild markör är helt specifik, varför en panel av markörer rekommenderas, åtminstone i svårare fall.

Vad gäller mesoteliommarkörer så kan bröstcancer och ovarialcancer vara positiv för CK5 och är i lite högre utsträckning än lungadenokarcinom positiva för calretinin. Ovarialcancer är också ofta positiv för WT1 och p53. Skivepitelcancer kan vara positiv för podoplanin, calretinin och GATA3 om ursprung lunga (och är också typiskt positiv för EpCAM och ofta för trombomodulin).

Som framgår av tabellen nedan kan sarkomatoida mesoteliom sakna ”specifika” markörer, och kan även med immunhistokemi vara svårt att skilja mot reaktiv bild och sarkom, fr.a. liposarkom (S100, ev. MDM2), synovialt sarkom (TLE1, FISH för SS18-translokation, om bifasisk även EMA, cytokeratin), malign solitär fibrös tumör/SFT (CD34, STAT6), malign perifer nervskidetumör/MPNST (S100, ev. SOX10) och odifferentierat spolcelligt sarkom.

Utöver nämnda immunmarkörer kan också t.ex. desmin, ERG, CD31 och CD99 vara av värde. Lågt differentierat epiteloitt mesoteliom med separat liggande tumörceller eller i rader är också en differentialdiagnos, vilket även metastas av sarkomatoid lungcancer, neuroendokrin cancer, njurcancer, lymfom och melanom kan vara.

Det finns ett antal immunhistokemiska markörer som kan hjälpa till i differentieringen mellan mesoteliom och benign mesotelproliferation, vilket också framgår av tabellen nedan. I WHO-klassifikationen rekommenderas fr.a. BAP1 och MTAP (samt p16-FISH enligt nedan), medan EMA och desmin visat bäst resultat i äldre litteratur. Andra föreslagna markörer är p53, GLUT1, IMP3 och CD146 (MelCAM) där positivt resultat talar för mesoteliom för samtliga. Sensitivitet och specificitet för markörerna varierar ganska mycket. T.ex. talar negativ BAP1 och MTAP mycket starkt för mestoliom men långt ifrån alla mesoteliom uppvisar detta fynd. S100 är också aktuellt för att skilja fettlika strukturer ("fake fat") från äkta fett vid oklarhet kring infiltration. I sammanhanget bör noteras att mesoteliom in situ definieras som pleuravätska utan makroskopiskt/radiologiskt fynd av tumör med mesoteliala celler utan invasion (enkelt cellager) med/utan atypi som uppvisar patologiskt utfall av BAP1, MTAP eller p16-FISH (vilket ställer höga krav på färgningskvalitet).

Vad gäller infektioner finns även immunfärgning för mykobakterier.

Immunfärgning	Epiteloitt mesoteliom	Sarkomatoitt mesoteliom	Benign mesotelproliferation	Adenokarcinom
Markörer för att skilja benign/malign mesotelproliferation				
BAP1	±	+	+	+
Desmin	-	-	+	-
EMA	+ [membranös]	±	-	+ [diffus]
MTAP	±		+	
Markörer för mesoteliom/mesotel				
Calretinin	+	±	+	-
CK5	+	-	+	-
Podoplanin (D2-40)	+	±	+	-
WT1	+	±	+	-
Markörer för adenokarcinom				
CEA (monoklonal)	-	-	-	+
Claudin-4	-	-	-	+
EpCAM *	-	-	-	+
TAG72 (B72.3)	-	-	-	±
Andra markörer				
CK7	+	±	+	+
CKAE1/3	+	+	+	+
Vimentin	±	±	+	±

+ = minst 80% av fallen positiva, - = max 20% av fallen positiva (i genomsnitt i studier, notera att begränsat antal undersökta fall finns för vissa färgningar/diagnoser)

* Vid utvärdering av NordiQC har BS14 och VU1D9 visat bäst resultat, i viss mån MOC31 och fr.a. BerEp4 mindre goda resultat

Övriga analyser

Vid både epiteloitt och sarkomatoitt mesoteliom kan homozygot deletion av 9p21 uppstå med åtföljande förlust av p16/CDKN2A, vilket kan detekteras med FISH. Sensitiviteten för p16-FISH (UroVysion) på histologi eller cytologi är cirka 50-70% för epiteloitt mesoteliom, men betydligt högre för sarkomatoitt mesoteliom, medan samtliga undersökta benigna fall rapporterats negativa för analysen. Som nämnts ovan framhåller internationella riktlinjer p16-

FISH tillsammans med immunhistokemi för BAP1 och MTAP bland värdefulla tilläggsanalyser för att skilja mellan mesoteliom och reaktiva tillstånd.

Analys av hyaluronan och mesothelin (även andra mindre sensitiva/specifika markörer finns) i pleuraexsudatets supernatant är ytterligare en metod som kan bidra i diagnostiken. Dessa två biomarkörer skiljer sig från de man påvisar med immunhistokemi genom att de inte längre är cellbundna. Mycket höga värden talar starkt för mesoteliom med ett prediktivt värde jämbördigt med de bästa immunhistokemiska reaktionerna, medan mycket låga värden inte utesluter diagnosen, likt immunhistokemin. Överlapp i värden mellan mesoteliom och benigna tillstånd (och cancermetastaser) föreligger emellertid, men varierar en del mellan studier, vilket bl.a. kan bero på olika analysmetoder. I Sverige finns analysen uppsatt i Huddinge.

Elektronmikroskopi kan också ge diagnos av mesoteliom. Tekniken har tidigare varit ”gold standard” för diagnosen, men tidsåtgången för denna diagnostik är så stor att den numera oftast används som ett diagnostiskt komplement i svårare fall (och då i första hand för att skilja från benign mesotelproliferation). Patognomona ultrastrukturella kriterier för såväl malignitet som mesotelial fenotyp är väl definierade. Både cellpellet från exsudat och biopsier kan användas för denna diagnostik, men detta förutsätter adekvat fixering (exempelvis med glutaraldehyd) tidigt i processen.

Vad gäller infektioner finns högsensitiva PCR-baserade analyser för mykobakterier (och en del andra mikroorganismer). Den cytologiska bilden vid tb-pleurit är ett exsudat med kraftig dominans av lymfocyter. Detta är dock ett mycket ospecifikt fynd, och möjligen kan en hög CD4/CD8-kvot fungera som indikator för vidare mikrobiologisk/molekylärbiologisk analys. Det är emellertid tveksamt om CD4/CD8-kvoten har diagnostiskt värde vid samtidig HIV.

XI. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av lungtumörer ska senaste WHO-klassifikation användas, idag klassifikationen från 2021. Stadielinindelning görs normalt av utredande eller behandlande kliniker.

XII. Information i remissens svarsdel

Förslag på svarsmallar för cytologi/biopsi respektive resektat återfinns i avsnitt XIII. Svarsmallar. Svarsmallarna får anpassas till lokala förhållanden och bör betraktas som minsta nödvändiga data att rapportera (i mallarna finns även rekommenderade men ej obligatoriska rubriker). Kommentarer till rubrikerna i svarsmallarna återfinns nedan.

Cytologi/biopsi:

Preparatbeskrivning – anges i enlighet med remiss (t.ex. ”pleuravätska vänster”).

Representativt material för lokalen – gäller i första hand för cytologi, men kan också anges för biopsi. För pleuraexsudat krävs förekomst av mesotelceller eller tumör.

Fynd – vid förekomst av tumör ska histologisk typ anges enligt aktuell WHO-klassifikation (se även avsnitt XIV. Administrativt). Subtyp i form av epiteloid/sarkomatoid/bifasisk etc. ska

anges för mesoteliom vid biopsi (mer specificerat växtmönster kan anges). För epiteloid subtyp bör grad anges, se Appendix 1.

Resektat:

Preparatbeskrivning – anges i enlighet med remiss (t.ex. ”tumör vänster pleura”). Uppmätt storlek på huvudpreparat och relevanta extra preparat (separata resektioner) kan med fördel anges. Särskilda makroskopiska fynd av betydelse, såsom suturrader eller märkningar, medföljande revben etc. rapporteras här.

Tumörutbredning i pleura – förekomst av en eller flera tumörhärdar, lokaliserad eller utbredd växt i pleura samt växt i mediastinala pleura anges.

Tumörstorlek (största lesion) – åtminstone största mått på största lesion bör anges.

Invasion i thorakala strukturer – invasion i eller genomväxt av diafragma, lunga, bröstkorgväggens muskulatur, revben, mediastinalt fett, perikard, hjärta, andra lungans pleura mm anges.

Radikalitet/marginaler – relevanta marginaler ska anges. Främst omfattar detta marginaler i thorakala mjukdelar och diafragma samt marginaler till resektionskant i lungvävnaden.

Histologisk typ – vid förekomst av tumör ska histologisk typ anges enligt aktuell WHO-klassifikation (se även avsnitt XIV. Administrativt). Subtyp i form av epiteloid/sarkomatoid/bifasisk etc. ska anges för mesoteliom (mer specificerat växtmönster kan anges). För epiteloid subtyp bör grad anges, se Appendix 1. Vid neoadjuvant behandling, fr.a. i fall med mycket lite kvarvarande cancer, får hänsyn tas till att det kan vara svårt att ange typ lika exakt som annars eller jämfört med preoperativ utredning (men dessa fall är normalt inte aktuella i Sverige).

Undersökta lymfkörtelstationer – samtliga undersökta lymfkörtelstationer anges enligt gängse positionsnumrering som ska framgå av remissen. Lymfkörtlar framdissekerade från lunga anges lämpligen som ’lymfkörtlar från huvudpreparatet’ utan vidare numrering (men dessa fall är normalt inte aktuella i Sverige). Antal lymfkörtlar från varje position behöver inte anges (separat inskickade lymfkörtlar kommer ofta i bitar, vilket omöjliggör räkning).

Förekomst av lymfkörtelmetastaser (specificera position) – i vilka lymfkörtelpositioner metastas återfinns ska rapporteras. Lymfkörtlar framdissekerade från lungresektatet anges enligt ovan. Notera att direktöverväxt på lymfkörtel räknas som metastas, liksom tumörväxt i vad som bedöms vara undergången/tumöromvandlad lymfkörtel). Notera att benigna mesotelceller kan förekomma i thorakala lymfkörtlar och får inte misstas för tumör.

Patologiska fynd i övrig vävnad – främmande kroppsreaktion av talk, emfysem, fibros, inflammation, organiserande pneumoni, granulomatos, metaplasi och/eller dysplasi i bronker etc. med beskrivning av omfattning/utbredning kan med fördel anges.

Övrigt: övriga noteringar inkluderar t.ex. fynd i extra preparat (biopsier från t.ex. pleura eller mediastinum; obligatorisk rapportering), dålig fixering av preparatet, förekomst av suturrader som påverkat utskärning/bedömning etc.

XIII. Svarsmallar

Svarsmall biopsi/cytologi

Preparatbeskrivning:

Representativt material för lokalen:

Fynd:

Svarsmall resektat

Preparatbeskrivning:

Tumörutbredning i pleura:

*Tumörstorlek (största lesion):

Invasion i thorakala strukturer:

Radikalitet/marginaler:

Histologisk typ:

Undersökta lymfkörtelstationer:

Förekomst av lymfkörtelmetastaser (specificera position):

*Patologiska fynd i övrig lungvävnad:

*Övrigt:

(* = ej obligatoriskt)

XIV. Administrativt

SNOMED-koder

Följande T-koder är i första hand aktuella:

T29 pleura (används i praktiken lokalt också för pleuravätska)

T2Y600 pleuravätska

Följande M-koder är i första hand aktuella:

M40000 inflammation

M44000 granulomatös inflammation

M49000 fibros

M00030 oklart fall (inkl. mesotelproliferation oklart om malign)

M90521 högt differentierad papillär mesotelial tumör

M90502 mesoteliom in situ

M90503 mesoteliom ospecificerad (om oklar typ eller cytologisk diagnostik)

M90523 epiteloitt mesoteliom

M90513 sarkomatoitt mesoteliom

M90533 bifasiskt mesoteliom

M88151 solitär fibrös tumör

M88153 malign solitär fibrös tumör

M81406 metastas av adenokarcinom

För fullständig förteckning avseende tumörer hänvisas till aktuell WHO-klassifikation.

Provtypsbezeichnungar

Provtypsbezeichnungar skiljer mellan olika patologavdelningar och även om enhetlighet vore optimalt så spelar den exakta beteckningen inte någon vidare roll. Det är vilka prover som beteckningarna omfattar som är det viktiga för att jämförelse mellan patologavdelningar (inkl. kvalitetsindikatorer) ska kunna ske. En ännu mer detaljerad uppdelning bör följaktligen inte

medföra några problem medan det motsatta kan göra det. För att kunna ge exempel listas dock här förslag på provtypsbeteckningar som i första hand bör vara aktuella inom området:

PLE pleuravätska

FNA finnålsaspirat

P transthorakal mellannålsbiopsi, pleurabiopsi

R pleuraresektat/tumorektomi

Exempel pleuravätska med metastas av lungadenokarcinom:

PLE, T2Y600, M81406

Exempel thorakoskopisk pleurabiopsi med epiteloitt mesoteliom:

P, T29, M90523

Exempel resektat solitär fibrös tumör med begränsad angränsande lungvävnad:

R, T29, M88151

Förslag på kvalitetsindikatorer

Se separat tilläggsdokument Kvalitetsindikatorer och svarstider thorax.

Rekommenderade svarstider

Se separat tilläggsdokument Kvalitetsindikatorer och svarstider thorax.

Möjlig delegation

Förgranskning och besvarande av benigna cytologiska prover från pleura kan delegeras till cytodiagnostiker. Maligna och oklara fynd bör dock även granskas av thoraxcytologiskt kompetent patolog. Utskärning av extraherat material från pleura där allt material bäddas kan delegeras till BMA. Granskning av prediktiva molekylläropatologiska analyser (immunhistokemisk färgning, FISH, mutationsanalys) kan utföras av annan yrkeskategori, men resultat bör bekräftas av molekyllärt kompetent patolog.

XV. Kvalitetsarbete inom patologi

Samma principer gäller som vid lungtumörer – se detta KVASt-dokument. Notera att för t.ex. diagnos av mesoteliom in situ är adekvat kvalitet av immunfärgning för BAP1 och MTAP samt FISH för p16/CDKN2A helt avgörande.

XVI. Övrigt

Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

Svenska lungcancerstudiegruppen (SLUSG)

Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/vardprogram/>

XVII. Referenser

Klassifikationssystem

WHO Classification of Tumours Editorial Board; Borczuk AC, Cooper WA, Dacic S, et al (Eds). WHO classification of tumours, 5th edition, Thoracic Tumours. IARC Press, Lyon: 2021.

Internationella kvalitetsdokument och riktlinjer

College of American Pathologists (CAP). Cancer protocols.

http://www.cap.org/web/oracle/webcenter/portalapp/pagehierarchy/cancer_protocol_template.s.jspx?_afzLoop=502736797600562#!%40%40%3F_afzLoop%3D502736797600562%26_adf.ctrl-state%3D12y7ja6ad1_4

Royal College of Pathologists (RCPATH). Datasets and tissue pathways.

<https://www.rcpath.org/profession/publications/cancer-datasets.html>

Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al; International Mesothelioma Interest Group; International Academy of Cytology; Papanicolaou Society of Cytopathology. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Acta Cytol 2015;59:2-16.

Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:89-108.

Epidemiologi, behandling mm

Socialstyrelsen (SoS). Statistikdatabas för cancer.

<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/cancer>

Blomberg C, Nilsson J, Holgersson G, et al. Randomized trials of systemic medically-treated malignant mesothelioma: A systematic review. Anticancer Res 2015;35:2493-2501.

DeVita Jr. The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. Cancer 1983;51:1209-1220.

Segal A, Sterrett GF, Frost FA, et al. A diagnosis of malignant pleural mesothelioma can be made by effusion cytology: results of a 20 year audit. Pathology 2013;45:44-48.

Immunohistokemiska färgningar

Arif Q, Husain AN. Malignant mesothelioma diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2015;139:978-980.

Chirieac LR, Pinkus GS, Pinkus JL, et al. The immunohistochemical characterization of sarcomatoid malignant mesothelioma of the pleura. Am J Cancer Res 2011;1:14-24.

Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD; World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 classification. J Thorac Oncol 2016;11:142-154.

Hinterberger M, Reineke T, Storz M, et al. D2-40 and calretinin - a tissue microarray analysis of 341 malignant mesotheliomas with emphasis on sarcomatoid differentiation. *Mod Pathol* 2007;20:248-255.

King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton PS. Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006;48:223-232.

Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, et al. Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. *Mod Pathol* 2010;23:470-479.

Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2014;38:13-22.

Ordóñez NG. The diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid mesotheliomas and squamous carcinomas of the lung: a comparative study. *Mod Pathol* 2006;19:417-428.

Ordóñez NG. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a review and update. *Hum Pathol* 2013;44:1-19.

Ordóñez NG, Sahin AA. Diagnostic utility of immunohistochemistry in distinguishing between epithelioid pleural mesotheliomas and breast carcinomas: a comparative study. *Hum Pathol* 2014;45:1529-1540.

Soomro IN, Oliveira R, Ronan J, et al. Expression of mesothelial markers in malignant mesotheliomas: an immunohistochemical evaluation of 173 cases. *J Pak Med Assoc* 2005;55:205-209.

Yaziji H, Battifora H, Barry TS, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol* 2006;19:514-523.

Brockstedt U, Gulyas M, Dobra K, Dejmek A, Hjerpe A. An optimized battery of eight antibodies that can distinguish most cases of epithelial mesothelioma from adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2000;114:203-209.

Ensani F, Nematizadeh F, Irvanlou G. Accuracy of immunohistochemistry in evaluation of malignant pleural and peritoneal effusions. *Pol J Pathol* 2011;62:95-100.

Murugan P, Siddaraju N, Habeebullah S, Basu D. Immunohistochemical distinction between mesothelial and adenocarcinoma cells in serous effusions: a combination panel-based approach with a brief review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol* 2009;52:175-181.

Su XY, Li GD, Liu WP, Xie B, Jiang YH. Cytological differential diagnosis among adenocarcinoma, epithelial mesothelioma, and reactive mesothelial cells in serous effusions by immunocytochemistry. *Diagn Cytopathol* 2011;39:900-908.

Andrici J, Sheen A, Sioson L, et al. Loss of expression of BAP1 is a useful adjunct, which strongly supports the diagnosis of mesothelioma in effusion cytology. *Mod Pathol* 2015;28:1360-1368.

Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR. The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for desmin and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet-derived growth factor-receptor, P-glycoprotein and Bcl-2. *Histopathology* 2003;43:231-238.

Berg KB, Dacic S, Miller C, et al. Utility of methylthioadenosine phosphorylase compared with BAP1 immunohistochemistry, and CDKN2A and NF2 fluorescence in situ hybridization in separating reactive mesothelial proliferations from epithelioid malignant mesotheliomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 [Epub ahead of print].

Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New markers for separating benign from malignant mesothelial proliferations: Are we there yet? *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140:318-21.

Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol* 2015;28:1043-1057.

Hasteh F, Lin GY, Weidner N, Michael CW. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. *Cancer Cytopathol* 2010;118:90-96.

Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. Immunohistochemical detection of MTAP and BAP1 protein loss for mesothelioma diagnosis: Comparison with 9p21 FISH and BAP1 immunohistochemistry. *Lung Cancer*. 2017;104:98-105.

Husain AN, Mirza MK, Gibbs A, et al. How useful is GLUT-1 in differentiating mesothelial hyperplasia and fibrosing pleuritis from epithelioid and sarcomatoid mesotheliomas? An international collaborative study. *Lung Cancer* 2014;83:324-328.

Ikeda K, Tate G, Suzuki T, Kitamura T, Mitsuya T. Diagnostic usefulness of EMA, IMP3, and GLUT-1 for the immunocytochemical distinction of malignant cells from reactive mesothelial cells in effusion cytology using cytopspin preparations. *Diagn Cytopathol* 2011;39:395-401.

King J, Thatcher N, Pickering C, Hasleton P. Sensitivity and specificity of immunohistochemical antibodies used to distinguish between benign and malignant pleural disease: a systematic review of published reports. *Histopathology* 2006;49:561-568.

Kinoshita Y, Hida T, Hamasaki M, et al. A combination of MTAP and BAP1 immunohistochemistry in pleural effusion cytology for the diagnosis of mesothelioma. *Cancer Cytopathol*. 2018;126:54-63.

Kushitani K, Amatya VJ, Mawas AS, et al. Use of anti-Noxa antibody for differential diagnosis between epithelioid mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia. *Pathobiology* 2016;83:33-40.

Lee AF, Gown AM, Churg A. IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2013;37:421-426.

Minato H, Kurose N, Fukushima M, et al. Comparative immunohistochemical analysis of IMP3, GLUT1, EMA, CD146, and desmin for distinguishing malignant mesothelioma from reactive mesothelial cells. *Am J Clin Pathol* 2014;141:85-93.

Sato A, Torii I, Okamura Y, et al. Immunocytochemistry of CD146 is useful to discriminate between malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelium. *Mod Pathol* 2010;23:1458-1466.

Övriga analyser

van der Bij S, Schaake E, Koffijberg H, Burgers JA, de Mol BA, Moons KG. Markers for the non-invasive diagnosis of mesothelioma: a systematic review. *Br J Cancer* 2011;104:1325-1333.

Hida T, Matsumoto S, Hamasaki M, et al. Deletion status of p16 in effusion smear preparation correlates with that of underlying malignant pleural mesothelioma tissue. *Cancer Sci* 2015;106:1635-1641.

Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. *Pathol Int.* 2016;66:563-570.

Hwang HC, Sheffield BS, Rodriguez S, et al. Utility of BAP1 Immunohistochemistry and p16 (CDKN2A) FISH in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma in Effusion Cytology Specimens. *Am J Surg Pathol.* 2016;40:120-126.

Monaco SE, Shuai Y, Bansal M, Krasinskas AM, Dacic S. The diagnostic utility of p16 FISH and GLUT-1 immunohistochemical analysis in mesothelial proliferations. *Am J Clin Pathol* 2011;135(4):619-27.

Sheffield BS, Hwang HC, Lee AF, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2015;39:977-982.

Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):39-46.

Creaney J, Dick IM, Segal A, Musk AW, Robinson BW. Pleural effusion hyaluronic acid as a prognostic marker in pleural malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2013;82:491-498.

Dejmek A, Hjerpe A. The combination of CEA, EMA, and BerEp4 and hyaluronan analysis specifically identifies 79% of all histologically verified mesotheliomas causing an effusion. *Diagn Cytopathol* 2005;32(3):160-166.

Fujimoto N, Gemba K, Asano M, et al. Hyaluronic acid in the pleural fluid of patients with malignant pleural mesothelioma. *Respir Investig* 2013;51(2):92-97.

Hjerpe A. Liquid-chromatographic determination of hyaluronic acid in pleural and ascitic fluids. *Clin Chem* 1986;32(6):952-956.

Mundt F, Nilsson G, Arslan S, et al. Hyaluronan and N-ERC/mesothelin as key biomarkers in a specific two-step model to predict pleural malignant mesothelioma. *PLoS One* 2013 Aug 21;8(8):e72030.

Welker L, Müller M, Holz O, Vollmer E, Magnussen H, Jörres RA. Cytological diagnosis of malignant mesothelioma--improvement by additional analysis of hyaluronic acid in pleural effusions. *Virchows Arch* 2007;450:455-461.

Yoshino Y, Wakabayashi Y, Seo K, Koga I, Kitazawa T, Ota Y. Hyaluronic Acid concentration in pleural fluid: diagnostic aid for tuberculous pleurisy. *J Clin Med Res* 2015;7:41-44.

Appendix 1. Gradering av epiteloïda mesoteliom

Nukleär atypi: 1 mild, 2 måttlig, 3 uttalad

Mitoser: 1 låg (≤ 1 per 2 kvmm), 2 intermediär (2-4 per 2 kvmm), 3 hög (≥ 5 per 2 kvmm)

Nukleär grad: I summa 2-3, II summa 4-5, III summa 6 av nukleär atypi och mitoser

Låg grad = nukleär grad I (oavsett om nekros) samt nukleär grad II utan nekros

Hög grad = nukleär grad II med nekros samt nukleär grad III (oavsett om nekros)

Notera att område med högst grad avgör