

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Cancer i urinvägarna		Dok.nr: 2	
Framtaget av: URO-KVAST	Utgåva: Version 2.1	Fastställt: 2023-xx-xx	Sidor: 19

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av cancer i urinvägarna utformade av KVA (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi).

Innehåll

1. Klinisk bakgrundsinformation.....	1
2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet	2
3. Anamnestisk remissinformation	2
4. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar	3
5. Analyser.....	5
6. Rekommenderade klassifikationssystem.....	6
7. Information i remissens svarsdel	12
8. Administrativt.....	13
9. Övrigt.....	14
10. Referenser	15
Appendix 1. Immunhistokemiska färgningar	17
Appendix 2. Förslag på svarsmall för cystektomi	19

1. Klinisk bakgrundsinformation

I Sverige diagnosticeras ca 3400 fall med cancer i urinvägarna per år, varav ca 3000 i urinblåsan. Symptomen på urotelial cancer är vanligen makroskopisk hematuri. Detta ger anledning till utredning av urinvägarna med cystoskopi. I den kliniska rutinen ingår blåssköljväska/kastad urin, sköljvätska från uretra, biopsitagning med kall klocktång och TUR-B. Biopsitagning från olika lokaler i blåsan (mapping) förekommer också.

Den vanligaste typen av cancer i urinblåsan är urotelial cancer som utgör mer än 90%. Skivepitelcancer utgör 5% och adenocarcinom 0,5-2%. Enbart 5-10% av urotelial cancer uppstår i njurbäcken och/eller i ureträr.

Urotelial carcinoma in situ (CIS) ter sig ibland kliniskt som en rodnad i urinblåsan, men det är ovanligt som enskilt patologiskt fynd (1-3%). Recidiverande eller BCG-refraktär CIS är en indikation för primär cystektomi, då naturalförloppet leder till invasiv tumör i 50% av fallen inom 5 år. Därför är det mycket viktigt att man är säker på diagnostiken av CIS. Behandling med BCG eller mitomycin av icke-muskelinvasiva tumörer inklusive CIS är rutin i kliniken.

CIS förekommer oftare synkront med eller efter höggradig papillär eller invasiv urotelial cancer. Frekvensen av samtidig CIS hos patienter med T1 eller blåscancer av högre stadie är 50-60%.

Uroteliala tumörer är oftast papillära även om de är invasiva. I urinblåsan utgörs nyupptäckt urotelialcancer i 70-85% av fallen av icke muskelinvasiva stadier (pTis, pTa och pT1). Icke muskelinvasiv blåscancer har ofta multipla recidiv och i 10–20% av fallen ses progression till muskelinvasiv cancer.

Det är vanligt att tumörer har en blandning av konventionell urotelial cancer, histologiska subtyper och/eller divergerande differentiering. I dessa fall är det viktigt att ange de olika komponenterna, eftersom det har betydelse för prognos och val av behandling, och det rekommenderas också att försöka kvantifiera dem. Vissa histologiska subtyper av urotelial cancer har sämre prognos än ren urotelial cancer justerat för tumörstadium och anses vara högrisk tumörer.

Vid invasiv tumörväxt ska invasionsdjupet bedömas enligt TNM. Engagemang av detrusormuskulatur leder oftast till cystektomi.

Detta dokument omhandlar hantering och diagnostik av biopsier/TUR-B, cystektomipreparat och biopsier/resektat från övre urinvägarna.

2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten.

Biopsier: Antalet biopsier anges för varje fraktion. Numreras enligt remissuppgifter.

TUR-B-material: För säkrare bedömning av invasion är fraktionering av resektionsmaterialet i huvudprov och tumörbas önskvärt.

Cystektomipreparat: Inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och ouppklippt med kateter i uretra, alternativt fylls blåsan maximalt via kateter med formalin (buffrad formalin 10%). Kateter och uretra knyts om, ureträrer utmärkes på valfritt sätt. Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt i framvägg så att formalin kommer in i blåsan utan fördröjning.

Nefrektomi/uretärektomipreparat: Inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringsnitt av njuren kan läggas från lateralt.

3. Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).
- Datum och tidpunkt när preparatet lagts i formalin om det inte skickas färskt.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell tidigare BCG-/ mitomycinbehandling/gemcitabin/docetaxel/epirubicin, eventuell tidigare radioterapi och tidigare lokalisation av behandlad tumör.

- Uppgifter om vad biopsi/operationsmaterialet i sin helhet omfattar.
- Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket).

4. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

Biopsier - mapping

Varje fraktion bäddas i separata kassetter. Materialet snittas i 2-3 nivåer.

TUR-B material

Preparatmängd uppskattas (ml eller gram) och noteras. Separata fraktioner undersökes var för sig. Allt material (upp 10 ml eller 10g) undersökes. Vid mer material bäddas initialt 6-8 kassetter. Mängden kvarvarande material noteras. Materialet snittas i en eller flera nivåer.

Rekommendation: om det i den initiala bäddningen påvisas invasion i lamina propria (pT1), bädda mer eller resten av materialet. Detta för att utesluta invasion i detrusormuskeln. Muskelinvasion (pT2) har sämre prognos och behandlingen är mer aggressiv.

Kirurgiska blåsresektat (ej TUR-B)

Hanteras beroende på frågeställning.

Cystektomipreparat

Preparatet mottages färskt eller formalinfyllt. Uppklippt, ofixerad blåsa fylls maximalt med formalin via kateter, varefter en sutur eller snöre knyts om uretra och katetern. Alternativt fixeras blåsan uppklippt och uppnålad på platta. Lägg preparatet i formalin för fixering ca 2 dygn.

Beskriv typ av operationspreparat. Mät urinblåsan och eventuellt medföljande organ. Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om misstanke på tumörgenombrott.

Om det finns en vidhängande prostata kan man börja med utskärning av denna som bör handläggas enligt liknande protokoll som prostatektomipreparat (KVASt prostata), dock med horisontella snitt av prostatabasen vid övergången till urinblåsa. I ca 30% av cystoprostatektomierna vid blåscancer hittas även prostatacancer som bör rapporteras.

Om vidhängande uterus/vagina finns undersöks om tumörövertväxt föreligger.

Om det finns makroskopisk synlig tumör i urinblåsan beskriv växtsättet (uni/multifokal), lokalisation, tumörmått i mm och tumörens djupaste invasion, ffa om växt i perivesikal fettväv eller ut i resektionsyta.

Om ingen makroskopisk synlig tumör ses, beskriv slemhinnan noggrant ex rodnad, hemorrhagisk, indragen eller slät, ärr efter tidigare TUR, divertiklar.

Perivesikal fettväv undersöks med avseende på lymfkörtelförekomst.

Separata lymfkörtelfraktioner undersöks var för sig.

Bitar till mikroskopisk undersökning

Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta djupaste tumörväxt samt resektionsrand i anslutning till tumören. Det är ofta lämpligt att dessutom undersöka ett urval av vävnadsbitar från urinblåsan (blåsbotten, framvägg, bakvägg, höger och vänster sidovägg, blåstak) samt från uretäröstier.

Om det inte finns någon tumör rekommenderas att hela ärrområdet/områdena bäddas.

Båda uretärernas resektionsränder bäddas, om inte separata preparat av dessa har skickats med. Uretras resektionsrand bäddas.

Prostata bäddas enligt ovan.

Vid makroskopisk misstanke om överväxt på uterus eller andra medföljande organ skall bitar tas för dokumentation av överväxt samt säkerställande av radikalitet.

Varje lymfkörtelfraktion undersöks separat. Bäst resultat erhålls om samtliga körtlar bäddas var för sig. Mindre lymfkörtlar (< 4 mm i största diameter) som inte delas kan dock läggas samman i en kassett. Resterande fettvävnad kan bäddas men det är inte obligatoriskt. I detta material ses ofta små lymfkörtlar vid mikroskopering.

Nefrektomi/uretärektomier med njurbäcken eller uretärtumör

Njurbäckentumör

Mät hela preparatet, njuren och uretärens längd. Inspektera utsidan, tuscha eventuellt resektionsytor, speciellt om misstanke på tumörgenombrott. Klipp upp uretären och skär vidare genom njurhilus så att njuren delas i 2 delar.

Beskriv tumören/tumörernas lokalisation, storlek och utseende samt eventuell makroskopisk invasion i njurparenkym och peripelvin/perinefrisk fettväv.

Ta bit från uretärens resektionsrand.

Ta bit från resektionsranden av njurven/artär.

Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt. Bitarna skall även omfatta relation till njurparenkym och peripelvin/perinefrisk fettväv.

För att utreda förekomst av multifokal (mikroskopisk) tumör rekommenderas även bitar från uretär (tvärsnitt med 2 cm intervall).

Uretärtumör

Vid uretärtumör mät tumörutbredning (längd, diameter) samt avstånd till longitudinell och cirkumferentiell resektionsrand. Representativa bitar tas från tumören samt från andra delar av uretären (efter uppklippning och inspektion av slemhinnan, alternativt tvärsnitt med 2 cm intervall av hela uretären). Longitudinella och cirkumferenta resektionsytor bäddas.

5. Analyser

Som rutinfärgning används HE men tillägg med Van Gieson (VG) eller annan färgning, t ex trikrom är till hjälp för att bedöma invasionsdjup och relation till muscularis propria.

Immunhistokemi är inte rutin men kan vara användbar vid svårtolkad bild. Exempelvis kan reaktiva urotelförändringar vara svåra att skilja från CIS.

CIS: CK20 är vanligen positiv i hela urotelets tjocklek.
CK20 är positiv vid CIS där urotelet är delvis avlossat/denuderat och i individuella celler i pagetoid variant av CIS.
Ki67 visar ökat proliferationsindex och i flera nivåer.
P53 uppvisar vanligen diffus stark nukleär infärgning genom hela urotelets tjocklek eller är helt negativ/null.
CD44 är vanligen negativ eller basalt positivt.

Normalt/Reaktivt: CK20 positiv i paraplyceller.
Ki67 positiv basalt men kan visa mer uttalad positivitet vid reaktiva förändringar.
CD44 positiv basalt i normalt urotel och vid reaktivt ökad positivitet upp genom urotelet. Urotelialt papillom har samma infärgningsmönster som normalt flackt urotel.

Vid blåstumörer som är svårtolkade med ex differentialdiagnostik mot metastas av skivepitelcancer eller prostatacancer kan följande antikroppar användas:

CK7 positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90%) och i 15% av prostatacancer.
CK20 positiv i de flesta uroteliala carcinom (60%) och adenocarcinom, negativ i skivepitelcancer och prostatacancer.
GATA3 positiv i de flesta uroteliala carcinom (75%), negativ i prostatacancer.
p63 positiv i de flesta uroteliala carcinom (80%), negativ i prostatacancer.
Uroplakin 2 positiv i uroteliala carcinom (ca 63-73%), mycket specifik för urotel.
CDX2 positiv i körteldifferentiering och adenocarcinom, både i primära adenocarcinom i urinblåsa och vid överväxt/metastas från colorektalt adenocarcinom, negativ i prostatacancer.

Var god se Appendix 2 för ytterligare immunhistokemi.

MMR-testning av övre urinvägstumörer

Bedömning av MMR-proteiner bör utföras på samtliga resektat av uroteliala tumörer från övre urinvägarna, då Lynchs syndrom ligger bakom 5-10% av dessa fall (resten är sporadiska) och MMR-defekt ses i 3-30% av samtliga fall.

MMR-defekt innebär för Lynch-patienter längre uppföljning och predikterar respons på immun-checkpoint hämmarbehandling. I första hand görs immunhistokemiska färgningar för

MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6. Bevarat uttryck, dvs positiv kärnfärgning, rapporteras som bevarat uttryck, pMMR (proficient MMR), medan avsaknad av kärnfärgning innebär förlust av MMR (dMMR, deficient MMR, likvärdig med MSI). Svaga och heterogena infärgningar (även cytoplasmatiska) kan vara tecken till bakomliggande defekt men också en effekt av icke optimal färgning. Överensstämmelsen mellan immunhistokemi och molekylärpatologiska metoder är hög men immunhistokemi kan inte skilja mellan MSI-low och mikrosatellitstabilitet (MSS).

PD-L1 immunhistokemi för responsprediktion av systemisk behandling med checkpoint-hämmare

Användande av PD-L1 immunhistokemi utförs för responsprediktion vid behandling av urotelial cancer med immuncheckpoint-hämmare.

Det finns i dagsläget tre immunterapeutiska läkemedel som är godkända av NT-rådet för adjuvant behandling av urotelial cancer, där hänsyn måste tas till PD-L1-uttryck, [se NT-rådets rekommendation för PD-\(L\)1-hämmare](#).

Varje läkemedel är knutet till en specifik diagnostisk antikropp och IHC-plattform, där celltyper och definitioner av tröskelvärden för vad som räknas som högt respektive lågt uttryck är olika för de olika terapeutiska antikropparna (v.g. se tabell 1 nedan). Därtill har varje terapeutisk antikropp specifika bedömningskriterier för fastställande av högt respektive lågt uttryck. Detta innebär att beställare/remittenter måste ange vilket läkemedel som ska användas i det speciella patientärendet.

Tabell 1. PD-L1 immunhistokemi för urotelial cancer

	atezolizumab (Tecentriq)	pembrolizumab (Keytruda)	nivolumab (Opdivo)
Antikropp klon	SP142	22C3	28-8
IHC-plattform	Ventana	Dako	Dako
Celltyper i score	IC	IC och TC	TC
Tröskelvärde (pos)	≥5% av tumörens yta	CPS ≥10	TC ≥1%

*IC: tumör-associerade inflammatoriska celler (olika celltyper ingår beroende på antikropp),
TC: tumörceller, CPS: combined positivity score.*

6. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av blåstumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2022

Klassifikation och gradering av papillära tumörer

Enligt internationella rekommendationer klassificeras papillära uroteliala neoplasier enligt WHO2004 (ISUP 1998) och 2016/2022: papillom, PUNLMP, låggradig cancer och höggradig cancer. För att erhålla maximal prognostisk information, möjliggöra historiska jämförelser och tillgodose det kliniska behovet att följa gällande vårdprogram, bör man dessutom dela

upp höggradig urotelial cancer enligt WHO 2004 i grad 2 och 3 enligt WHO 1999 (se Tabell 2 och 3). Således bör följande kategorier användas: papillom, PUNLMP, låggradig cancer (grad 1 WHO 1999 och del av grad 2), höggradig cancer (grad 2 eller grad 3 WHO 1999).

Papillär urotelial cancer bör graderas som höggradig om den höggradiga komponenten utgör $\geq 5\%$ av tumören. Cancer med $< 5\%$ höggradig komponent bör graderas som ”låggradig med $< 5\%$ höggradig komponent”. Mer än 95% av invasiva uroteliala carcinom är höggradiga och bara ett fåtal är histologiskt låggradiga, t ex nested subtyp, vilken trots histologin är en mycket aggressiv cancer.

Tabell 2. Histologiska kriterier för gradering av papillära tumörer.

Typ/grad	Papillom	LMP	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Uroteltjocklek	Normal (≤ 7 lager)	Förtjockad	Variabel	Variabel	Variabel
Polarisering/ utmognad	Normal	Normal	Mest ordning	Mest oordning	Upphävd
Kärnstorlek	Normal	Uniformt lätt förstorade	Förstorade, liten variation	Förstorade, måttlig variation	Förstorade, stor variation
Kärnform	Normal	Normal	Lätt variation	Måttlig pleomorfism	Grav pleomorfism
Kromatin	Fintecknat	Fintecknat	Lätt variation	Måttlig variation	Stor variation
Nukleol	Normal (liten)	Normal (liten)	Vanligen liten	Prominent	Förstorad, multipla
Mitoser	Saknas	Få, basala	Spridda, olika nivåer	Vanliga, alla nivåer	Vanliga, alla nivåer

Tabell 3. Historisk gradering av urotelial cancer

WHO 1999	WHO 2004	WHO 2016 /2022
Papillom	Papillom	Papillom
LMP	LMP	LMP
Cancer grad 1	—————→	Cancer Låggradig
Cancer grad 2→	
Cancer grad 3	—————→	Cancer Höggradig

Det finns normerande utbildningsmaterial, var god se webbadresser i referensavsnittet.

I WHO 2016 beskrevs en entitet som kallades ”urothelial proliferation of uncertain malignant potential”. I WHO 2022 har denna entitet tagits bort och dessa lesioner (korta, icke förgrenade

papillära formationer med urotel med lätt atypi) klassificeras nu som tidig låggradig icke invasiv papillär cancer eller som förlängningen av en sådan tumör.

Papillär urotelial hyperplasi är borttaget sedan tidigare.

Urotelial dysplasi är en flack lesion som morfologiskt inte når upp till kriterierna för CIS. Det är debatterat om dysplasi i urotel alltid är en intraepitelial neoplasi men den antas omfatta förändringar som är pre-neoplastiska.

Urotelial cancer med divergerande differentiering och subtyper av urotelial cancer

Urotelial cancer med skivepitel differentiering är den vanligaste typen av divergerande differentiering och utgör 30-40% av fallen. Glandulär differentiering är den näst vanligaste och ska skiljas från körtelliknande pseudolumina i en annars konventionell urotelial cancer. Andra divergerande differentieringar är trophoblastisk och Müllersk.

Det finns flera olika subtyper av urotelial cancer som betraktas som höggradiga, vanligtvis blandade/mixed med konventionell urotelial cancer.

Mikropapillär urotelial cancer är en aggressiv subtyp och cystektomi kan övervägas även hos patienter med icke muskelinvasiv cancer. Kärlinväxt är vanligt och CIS ses i mer än hälften av fallen.

Nested urotelial cancer är viktig att känna igen då den ofta är mer aggressiv än vad den morfologiskt ser ut att vara. Large cell nested är en ovanlig subtyp där patienterna ofta diagnosticeras med pT2 tumörer och många har extravesikal spridning.

Tubulär och mikrocystisk urotelial cancer är likt nested mer aggressiv än vad de morfologiskt ser ut att vara.

Plasmacytoid urotelial cancer är en aggressiv subtyp.

Sarkomatoid urotelial cancer karakteriseras av att det finns områden med tumör som ej kan skiljas mot sarkom. Den är ofta blandad/mixed med konventionell urotelial, skivepitel, glandulär eller småcellig neuroendokrin cancer.

Lipid-rich urotelial cancer är ofta blandad/mixed med konventionell urotelial cancer och andra subtyper.

Andra sällsynta subtyper är lymfoepiteliomlik-, klarcellig (glykogen rik)-, jättecells- samt odifferentierad urotelial cancer.

Icke uroteliala tumörer

Skivepitelcancer utgörs av tumör med ren skivepiteldifferentiering som bör graderas som högt, medelhögt eller lågt differentierad. Det ses ofta prekursorförändringar som kan utgöras av skivepitelcancer in situ eller keratiniserande skivepitelmetaplasi med/utan dysplasi.

Adenocarcinom utgörs av tumör med ren körteldifferentiering som bör graderas som högt, medelhögt eller lågt differentierad. Adenocarcinom lokaliserade på platsen för urachus, s.k. urachuscancer har dålig prognos p g a avancerat stadium vid diagnos. Det kan även ses samtidigt adenocarcinom in situ eller villöst adenom.

Neuroendokrina neoplasmer

Småcellig neuroendokrin cancer (SCNEC) är vanligare än storcellig neuroendokrin cancer. Neuroendokrin tumör (tidigare kallad carcinoid) är mest sällsynt. Neuroendokrin cancer kan

antingen vara "ren" eller utgöra en komponent i blandad/mixed neuroendokrin/icke-neuroendokrin cancer. Procentandelen av den neuroendokrina canceren kan anges.

SCNEC utgör mindre än 1% av blåstumörer och har dålig prognos. De är ofta stora tumörer med infiltration i muskelväggen eller perivesikal fettvävnad. De kan förekomma i alla vägglagren i blåsan och ses ofta som ulceration men de kan även vara nodulära eller polypoida. Nekros är vanlig. Blandad tumörer/mixed förekommer i två tredjedelar av fallen och är antingen blandade med urotelial cancer eller med adenocarcinom, mikropapillär, skivepitel eller sarkomatoid cancer. SCNEC i urinblåsa och i prostata är morfologiskt likadana. TMRSS2:ERG fusion i prostata SCNEC och TERT promoter mutation i urinblåsa SNEC kan användas för att skilja dem åt, om det kliniskt är viktigt.

Storcellig neuroendokrin cancer i urinblåsan är sällsynt.

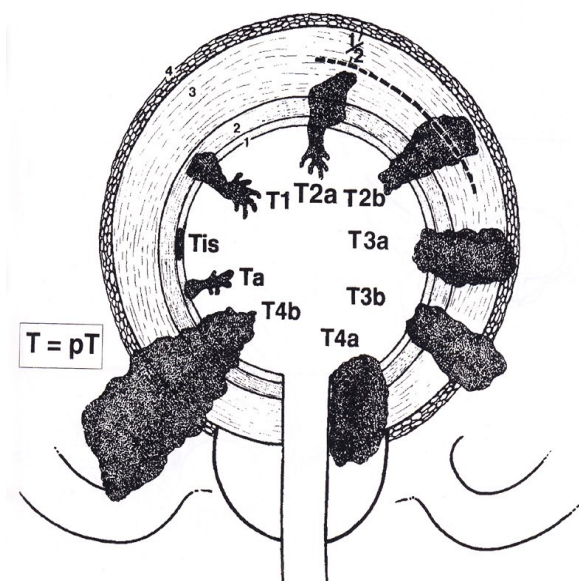
Tumörstadium

Tabell 4. Cancer i urinblåsa, enligt TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan:

pT0	Ingen tumör
pTis	Cancer in situ
pTa	Papillär cancer utan invasiv växt
pT1	Tumörinfiltration i lamina propria*
pT2	Tumörinfiltration i detrusormuskulatur
pT2a	inre halvan
pT2b	yttre halvan
pT3	Tumörväxt i perivesikal fettväv
pT3a	Mikroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv
pT3b	Makroskopisk tumörväxt i perivesikal fettväv
pT4	Tumör invaderar prostatastroma, vesicula seminalis, uterus, vagina, bäckenvägg, bukvägg
pT4a	Tumör invaderar prostatastroma**, vesicula seminalis, uterus, vagina
pT4b	Tumöröverväxt på bäckenvägg eller bukvägg
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i en lymfkörtel i bäckenet
N2	Metastas i multipla lymfkörtlar i bäckenet
N3	Metastas i lymfkörtlar längs iliaca communis
M0	Ingen fjärrmetastas
M1	Fjärrmetastas
M1a	Icke-regional lymfkörtelmetastas
M1b	Övriga fjärrmetastaser

* T1 tumörer skall bedömas som yttlig eller utbredd invasiv tumörväxt. I TNM8 finns inte subklassificering men i WHO 2016 finns önskemål om T1m (minimal/yttlig) vid enstaka focus mindre än 0,5 mm i diameter och T1e (extensiv/utbredd) vid multipla minimala foci eller utbredd mer än 0,5 mm i diameter.

** enligt AJCC Cancer Staging Manual 8th ed (2018) gäller detta endast för transmural/extravesikal spridning av primär urinblåsecancer, medan invasion av prostatastroma via uretra och prostatagångar *inte* är T4a utom stadiindelad enligt uretracancer pTNM. Om uroteliala cancerceller sprids intraepitelt i prostatiska uretra och/eller intraduktalt i prostatagångar är det pTis (pu/pd), om de infiltrerar i subepitelial vävnad i uretra är det pT1, och om de infiltrerar i prostatastroma är det pT2. För primär uretracancer som växer ut genom prostata i periprostatisk vävnad är det pT3.



Bedömning av pT stadium vid cancer i divertiklar

Divertiklar har inte någon detrusor muskel, men de har ofta hypertrofi av muscularis mucosa. Pga att de saknar detrusor muskel kan de inte ha ett pT2 stadium.

Tabell 5. Cancer i övre urinvägarna, enligt TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan:

pT0	Ingen tumör
pTis	Cancer in situ
pTa	Papillär cancer utan invasiv växt
pT1	Tumörinfiltration i lamina propria
pT2	Tumörinfiltration i muskularis
pT3	Renal pelvis: tumörväxt i peripelvin fettväv eller renalparenkym Uretär: tumörväxt i periuretärisk fettväv
pT4	Tumör invaderar närliggande organ eller genom njurparenkymet i perinefrisk fettväv.
N0	Ingen lymfkörtelmetastas
N1	Metastas i en lymfkörtel < 2 cm i största diameter
N2	Metastas i en lymfkörtek > 2cm eller i multipla lymfkörtlar
M0	Ingen fjärrmetastas
M1	Fjärrmetastas

7. Information i remissens svarsdel

Biopsier/TUR-B material

Varje fraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Vid tumör rapporteras histologisk typ, ev. subtyp/divergerande differentiering, grad enligt WHO 1999 och 2016/2022 och i den sammanfattande diagnosen dessutom patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017.

Exempel:

Fragmenterad blåsvävnad ca 5 ml.

Mikroskopiskt ses blåsslemhinna med växt av en papillär urotelial cancer grad 2/höggradig. Inga tecken på invasiv tumörväxt och ingen tumör i medföljande detrusormuskulatur.

PAD: Papillär urotelial cancer grad 2 (höggradig), pTa.

Cystektomipreparat/ Nefrouretärektomipreparat

Makroskopisk beskrivning: måttangivelser och beskrivning av förändringar enl makroskopisk bedömning vid utskärningen.

Mikroskopiskt utlåtande: tumörtyp anges med histologisk typ, ev. subtyp/divergerande differentiering, grad enligt WHO 1999 och 2016/2022 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Förekomst av CIS rapporteras. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras.

Radikalitetsbedömning.

Varje lymfkörtelfraktion besvaras separat. Förslag på svarsmall vg se appendix 2.

8. Administrativt

Tabell 6. SNOMED-koder

Papillom	81200
Inverterat papillom	81210
Papillär urotelial neoplasi av låg malignitetspotential, PUNLMP	81301
Cacinoma in situ	81202
Icke invasiv papillär urotelial cancer	81302*
Invasiv urotelial cancer grad (konventionell, med divergent differentiering, samt subtyperna nested, large nested, tubulär, mikrocystisk, sarkomatoid, lipid-rik och klarcellig/glykogenrik cancer)	81203*
Invasiv urotelial micropapillär	81313
Invasiv urotelial lymfoepitelioma-liknande	80823
Invasiv urotelial plasmacytoid	81223
Invasiv urotelial jättecellscancer	80313
Invasiv odifferentierad urotelial cancer	80203
Ingen resttumör	M09451

* En sjätte siffra kan anges för att indicera malignitetsgrad enl. WHO 1999 och underlätta uttag av kvalitetsindikatorer (ex M813021 för en icke invasiv papillär cancer grad 1, osv).

Kvalitetsindikatorer:

På biopsier och TUR-B: fördelning av papillom (M81200), PUNLMP (M81301), urotelial cancer in situ (M81202) utan samtidig papillär urotelial cancer eller invasiv cancer, icke invasiv papillär urotelial cancer grad 1 (M813021) /grad 2 (M813022) /grad 3 (M813023), samt invasiv urotelial cancer. För cystektomier urotelial cancer indelad efter tumörstadium pTis, pTa, pT1, pT2a, pT2b, pT3a, pT3b, pT4a och pT4b, samt cystektomier utan någon kvarvarande rest av tidigare diagnosticerad cancer (M09451 ingen resttumör)

Som kvalitetsindikator för kirurgerna är det viktigt att förekomst/frånvaro av detrusor anges i svaret vid biopsier/TUR-B.

9. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar (sammankallande)
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi,
251 87 Helsingborg
Tel: 042 – 406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Patologen, Laboratoriemedicin
Ryhov Jönköping
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorgustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset,
58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset,
75185, Uppsala
Tel: 018 611 3836
Email: anca.dragomir@akademiska.se

Rita Pedersen
Klinisk patologi och cytologi, Hallands sjukhus Halmstad,
301 85 Halmstad
Tel: 035 131840
E-mail: rita.pedersen@regionhalland.se

Lorand Kis
Unilabs Capio S:t Görans klinisk patologi och cytologi,
Vårdvägen 6, 11291 Stockholm
Tel: 0730410790
E-mail: lorand.kis@unilabs.com

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

KVAST-dokumentet är förankrat i den Nationella vårdprogramgruppen för urinblåsecancer med representation från Svensk Urologisk Förening, Svensk Förening för Urologisk Onkologi samt Svensk Förening för Patologi.

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/urinblase-och-urinvagscancer/varprogram/>

10. Referenser

Artiklar:

Amin MB, et al. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e20-34.

Berndl F, Hassler MR. Molecular intricacies of upper tract urothelial carcinoma and their relevance for therapy considerations. *Curr Opin Urol*. 2022 Jan 1;32(1):48-53.

Gayhart MG, et al. Universal Mismatch Repair Protein Screening in Upper Tract Urothelial Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2020 Nov 4;154(6):792-801.

Grignon D, et al. (2018). *Carcinoma of the Bladder, Histopathology Reporting Guide*, 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-925687-13-2.

Hassler MR, et al. Molecular Characterization of Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Era of Next-generation Sequencing: A Systematic Review of the Current Literature. 2020 Aug;78(2):209-220.

Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119.

Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):112-134.

Rouprêt M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol*. 2021 Jan;79(1):62-79.

Smith SC, et al. Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. *Histopathology*. 2014 Jul;65(1):132-8.

Handböcker:

AJCC Cancer Staging Manual 8:e upplaga (2017). Amin MB et al, Springer New York, ISBN 978-3319406176

Biopsy interpretation of the bladder, 3:e upplaga (2017) Epstein et al. Wolters Kluwer ISBN 978-1496315045

Diagnostic Pathology: Genitourinary 2:e upplaga (2016). Amin, & Ticko. Elsevier ISBN 978-0323377140

NT-rådets rekommendation för PD-(L)1-hämmare

<https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel/uppfoljning/ntradetsgenerellarekommendationforpd1hammare.4.64f7f0551764bcaa0af7560.html> läst apr 2023

PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Urothelial Carcinoma. Agilent Dako.

https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29276_22C3_pharmdx_uc_interpretation_manual_us.pdf läst apr 2023.

PD-L1 IHC 28-8 pharmDx Interpretation Manual - Urothelial Carcinoma. Agilent Dako.

<https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/public/29491en-eu-d70793-pd-l1-ihc-28-8-uc-interpretation-manual.pdf> läst apr 2023.

TNM Classification of Malignant Tumours. 8:e upplaga (2017), UICC. Wiley-Blackwell Oxford, ISBN 978-1119263579.

Urologic Surgical Pathology 4:e upplaga (2019). Cheng, Maclennan, & Bostwick, Elsevier, ISBN 978-0-323-54941-7.

Urological Pathology (2013). Amin et al, LWW, ISBN 9780781782814

VENTANA PD-L1 (SP142) Assay Interpretation Guide for Urothelial Carcinoma. Roche.

<https://diagnostics.roche.com/content/dam/diagnostics/us/en/products/v/ventana-pd-l1-sp142-assay/VENTANA-PD-L1-SP142-IG-UC.pdf> läst apr 2023.

WHO Classification of Tumours Editorial Board, Urinary and Male Genital Tumors, 5:e upplaga (2022), IARC Press, Lyon. ISBN 978-9283245124

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4:e upplaga (2016). IARC Press, Lyon. ISBN 978-9283224372

Webadresser

Ett par normerande bilddatabaser har upprättats med hjälp av internationella experter:

<https://isupweb.org/pib-bladder-papillary-lesions/category/public-cases/>

<https://isupweb.org/pib-bladder-flat-lesions/category/public-cases/>

Appendix 1. Immunhistokemiska färgningar

Det finns ingen ideal markör eller etablerad panel för att bekräfta urotelial differentiering.

Positivitet för GATA3, CK7, CK20, p63 och HMWCK eller CK5/6 samt Uroplakin är till hjälp för att bevisa urotelialt ursprung om tumörens morfologi och klinik passar. Urotelial cancer är en av de få tumörer som ofta visar coexpression av CK7 och CK20 (50–62%). Upp till 14% av urotelial cancer uttrycker dock varken CK7 eller CK20.

GATA3	kärfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (75%)
CK7	cytoplasmatisk infärgning och positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90%)
CK20	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (60%)
P63	kärfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (80%)
HMWCK (34βE12)	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (69%)
CK5/6	cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (50%)
Uroplakin	Uroplakin 2 är positiv i uroteliala carcinom (63-73%). Uroplakin 3 rekommenderas ej.

Vid behov kan desmin ev. som dubbelfärgning med CK AE1/AE3 vara av hjälp för att skilja muskulatur från desmoplastiskt stroma. Desmin skiljer inte muscularis mucosae från muscularis propria men infärgningen tydliggör muskulaturens tjocklek och lokalisering och kan vara av hjälp.

Differentialdiagnoser

Urotelial cancer versus skivepitelcancer

Urotelial cancer uppvisar till stora delar liknande immunprofil som skivepitelcancer (CK5/6, p63, CK7, GATA3). Morfologin är avgörande. CK14 (cytoplasmatisk infärgning) är dock mer selektivt uttryckt vid skivepitelcancer jämfört med urotelial cancer.

Urotelial cancer versus prostatacancer

GATA3 och p63 är positiva i urotelial cancer och negativa i prostatacancer. Prostein och NKX3.1 är positiva i prostatacancer och negativa i urotelial cancer. PSA är oftast negativ i urotelial cancer, men kan även vara negativ i höggradig prostatacancer. CK7/20 är positiva vid urotelial cancer, men kan även vara positiva vid höggradig prostatacancer och rekommenderas inte för differentialdiagnostik mellan dessa diagnoser då överlappningen av färgningsutfallet är alltför stor.

Urotelial cancer med glandulär differentiering versus primärt adenocarcinom.

Urotelial cancer med glandulär differentiering måste skiljas från urotelial cancer med pseudoglandulär arkitektur. Urotelial cancer med glandulär differentiering och primärt adenocarcinom i urinblåsa visar varierande positivitet för CK20 och CK7. CDX2 är positiv i adenocarcinom och negativ i urotelial cancer.

Primärt adenocarcinom versus colorectalt adenocarcinom.

På grund av överlappande immunprofil är immunhistokemi inte av stor hjälp och kliniken är helt avgörande. Colorectalt adenocarcinom och primärt adenocarcinom är i de flesta fall positiva för CK20 och CDX2 samt negativa för CK7. β -catenin kan användas för att skilja dessa åt, då colorectalt adenocarcinom visar, utöver membranös infärgning, även stark kärninfärgning (70%). Primärt adenocarcinom i urinblåsa och urotelial cancer med glandulär differentiering visar stark β -catenin membranös och möjligen cytoplasmatisk infärgning, men ingen kärninfärgning.

Urotelial cancer versus cervixcancer

Immunhistokemi har begränsat värde i detta sammanhang. Klinik och radiologiska fynd är avgörande. p16 uttrycks ofta både i primär skivepitelcancer och skivepitelcancer i cervix. Om HPV associerad cervikal skivepitelcancer övervägs kan HPV analys (in situ hybridisering eller PCR) vara till hjälp.

Appendix 2. Förslag på svarsmall för cystektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Typ av preparat: Cystektomi/ Cystoprostatektomi

Ev andra organ:

Resektatets storlek (cm): Alla organ.

Tumörbeskrivning: antal tumörer, lokalisation, tumörstorlek (den största tumören), ev infiltration, ärrområde.

Makroskopiskt överväxt till annat organ: ja/nej

Färgmarkeringar av patolog:

Ev andra fraktioner: t ex lgl

Övriga fynd:

Fotodokumenterat: ja/nej

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumör histologisk typ och ev. subtyp/divergerande differentiering (WHO 2022)

Tumör grad:

Tumörbeskrivning:

Invasion: (ange om invasiv i lamina propria, detrusor, perivesikalt, andra organ)

Resektionsränder: pos/neg (uretär, uretra, cirkumferentiell)

Kärlinväxt: påvisad/ej påvisad

Övriga relevanta histologiska fynd: (CIS, tecken på tidigare behandling)

Andra organ:

Ev andra fraktioner t ex lgl: antal undersökta och antal med metastas, storlek på den största metastasen, förekomst av extrakapsulär växt.

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Urinblåsa med detrusorinvasiv papillär urotelial cancer grad 3 (höggradig), (y)pT2a. Radikal excision.