

| Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi | | | |
|--|-------------------------------|----------------------------------|---------------------|
| Dokumentnamn: Cancer i urinvägarna | | | Dok.nr: 2 |
| Framtaget av: URO-KVAST | Utgåva: Version 2.0 | Fastställt: 2020-02-01 | Sidor: 15 |

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

I. Innehållsförteckning

| | |
|--|----|
| I. Innehållsförteckning | 1 |
| II. Klinisk bakgrundsinformation | 2 |
| III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover | 2 |
| IV. Anamnestisk remissinformation | 3 |
| V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar | 3 |
| VI. Analyser | 5 |
| VII. Rekommenderade klassifikationssystem | 6 |
| VIII. Information i remissens svarsdel | 9 |
| IX. Administrativt | 10 |
| a. SNOMED-koder | |
| b. Förslag på kvalitetsindikatorer | |
| X. Övrigt | 11 |
| a. KVAST-gruppens medlemmar | |
| b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet | |
| c. Länk till nationellt vårdprogram | |
| d. Multidisciplinär konferens (MDK) | |
| XI. Referenser | 12 |
| Appendix 1. Immunhistokemi | 13 |
| Appendix 2. Svarsmallar | 15 |

II. Klinisk bakgrundsinformation

I Sverige diagnosticeras ca 3000 fall med cancer i urinvägarna per år, varav ca 2700 i urinblåsan. Symptomen på urotelial cancer är vanligen makroskopisk hematuri. Detta ger anledning till utredning av urinvägarna med cystoskopi. I den kliniska rutinen ingår blåssköljvätskor/kastad urin, biopsitagning och TUR-B. Biopsitagning från olika lokaler i blåsan (mapping) förekommer.

Urotelial carcinoma in situ (CIS) ter sig ofta kliniskt som en rodnad i urinblåsan.

Recidiverande CIS leder oftast till 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 ytliga tumörer och CIS är rutin i kliniken.

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

Uroteliala tumörer är oftast papillära även om de är invasiva. Invasiva tumörer kan ha väldigt olika utseende men domineras av urotelial cancer, ibland med skivepiteldifferentiering.

Uroteliala tumörer med divergerande differentiering såsom mikropapillär och plasmacytoid är mer aggressiva. Urotelial cancer av nested typ är viktig att känna igen då den ofta är mer aggressiv än vad den morfologiskt ser ut att vara. Urotelial cancer kan även ha neuroendokrin differentiering.

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

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

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

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

3. Cystektomipreparat inskickas färskt eller formalinfyllt. Preparatet kan lämnas till patologavdelningen färskt och oppklippt 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 oppklippt i framvägg så att man ser till att formalin kommer in i blåsan.

4. Nefrektomi/uretärektomipreparat inskickas färskt eller formalinfixerat. Fixeringssnitt av njuren kan läggas från lateralt.

IV. Anamnestisk remissinformation

Korrekt namn och personnummer. Stämplade uppgifter skall vara rätt placerade på remissen och texten ska vara läslig.

Adekvata och utförliga uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd samt eventuell tidigare BCG-/ Mitomycinbehandling och tidigare lokalisation av behandlad tumör.

Uppgifter om vad insänt material i sin helhet utgörs av.

Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk skall överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket.)

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

1. Biopsier - mapping

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

2. TUR-B material (Hyvelspån från blåstumör)

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 dosor. Mängden kvarvarande material noteras. Materialet snittas i 1 eller flera nivåer.

Rekommendation: Om tumören inte växer invasivt i den initiala bäddningen eller visar invasion i lamina propria/pT1, bädda mer eller resten av materialet. Detta för att utesluta invasion eller växt i detrusormuskeln.

Muskelinvasion medför ett annat T-stadium med försämrad prognos och mer aggressiv behandling.

3. Blåsresektat, tumörer i urinvägarna (ej TUR)

Sällsynt material som hanteras beroende på frågeställning.

4. Cystektomipreparat

Preparatet mottages färskt eller formalinfyllt.

Ouppklippt, ofixerad blåsa fylls maximalt med formalin via kateter.

Knyt om uretra och kateter med sutur eller snöre.

Om detta förfarande inte är genomförbart fixeras blåsan uppklippt och uppnålad på platta.

Lägg preparatet i formalin för fixering 2 dygn.

Beskriv typ av operationspreparat.

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

Om preparatet inte är uppklippt och det finns en vidhängande prostata kan man med fördel börja med utskärning av denna som bör handläggas enligt samma protokoll som prostatektomipreparat (KVASt prostata), då det i ca 30% av cystoprostatektomierna pga blåscancer hittas en prostatacancer. Därefter kan urinblåsan skäras upp genom framvägg så att slemhinnan kan inspekteras.

Om vidhängande uterus finns undersöks om tumöröverväxt föreligger.

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

Om ingen makroskopisk synlig tumör ses beskriv slemhinnan ex rodnad, hemorrhagisk, indragen eller slät/ärr efter tidigare TUR. Ta bitar från dessa områden.

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 (blåsbotten, framvägg, bakvägg, höger och vänster vägg, blåstak) från urinblåsan samt från uretäröstier.

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

Prostata bäddas enl ovan.

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

Samtliga lymfkörtlar bäddas i sin helhet.

5. Nefrektomi/uretärektomier med njurbäcken eller uretärtumör

Njurbäckentumör

Mät hela preparatet, njuren och uretärens längd.

Ta bit från uretärens resektionsrand. Klipp upp uretären och skär vidare genom njurhilus så att njuren delas i 2 delar.

Ta bit från njurven/artär.

Beskriv tumören och dess utbredning samt eventuell makroskopisk invasion i njurparenkym och perihilär fettväv.

Tumör undersöks med en bit/cm av tumörens största diameter alternativt med storsnitt.

Bitarna skall även omfatta relation till njurparenkym och perihilär fettväv.

Uretärtumör

Vid uretärtumör mät tumörutbredning 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.

VI. Analyser

Som rutinfärgning används Htx/Eosin men tillägg med Van Gieson (VG) eller annan färgning, t ex trikrom är till hjälp för att bedöma invasionsdjup och relation till detrusormuskulatur. Rekommenderas som rutin.

Immunhistokemi är inte rutin men kan vara användbar vid svårtolkad bild.

Exempelvis kan reaktiva urotelförändringar vara svåra att skilja från CIS.

CIS: CK20 är 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 diffus stark nukleär infärgning genom hela urotelets tjocklek.
CD44 är negativ.

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.

Vid blåstumörer som är svårtolkade med ex differentialdiagnostik mot skivepitelcancer, småcellig neuroendokrin och prostatacancer kan följande antikroppar användas:

| | |
|--------------|---|
| CK7 | positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90-100%). |
| CK20 | positiv i de flesta uroteliala carcinom (67%), negativ i skivepitelcancer och prostatacancer. |
| GATA3 | positiv i de flesta uroteliala carcinom (67-90%), negativ i prostatacancer. |
| P63 | positiv i de flesta uroteliala carcinom (81-91%), negativ i prostatacancer. |
| Uroplakin II | positiv i uroteliala carcinom (60-80%), mycket specifik för urotel. |
| CDX2, CK20 | positiv i körteldifferentiering och adenocarcinom. Både i primära adenocarcinom i urinblåsa och vid överväxt/metastas från colorektalt adenocarcinom. |

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 bakomliggande förekomst av Lynchs syndrom kan förekomma hos upp till var femte sporadiskt fall. MMR-reparationsdefekt innebär för patienten längre uppföljning och predikterar respons på checkpointhämmarbehandling. Immunhistokemiska färgningar görs för MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6. Bevarat uttryck = positiv kärninfärgning, bevarat som bevarat MMR proteinuttryck (kompatibel med MSS- eller MSI-Low status), medan avsaknad av kärninfärgning = förlust av MMR, bevarat som defektiv MMR (förenlig med MSI-High status). Svaga och heterogena infärgningar (även cytoplasmatiska) kan vara tecken till bakomliggande defekt men också en effekt av icke optimal färgning.

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

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

Det finns i dagsläget två immunterapeutiska läkemedel som är godkända av NT-rådet för första linjens behandling av urotelial cancer, där hänsyn måste tas till PD-L1-uttryck, se avsnitt 11.2.1 "PD-1- och PD-L1-inhiberande MAbs godkända av NT-rådet". 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 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.

| | Atezolizumab | Pembrolizumab |
|--------------------|--------------|---------------|
| Antikropp klon | SP142 | 22C3 |
| IHC-plattform | Ventana | Dako |
| Celltyper i score | IC | IC och TC |
| Tröskelvärde (pos) | ≥5% av ytan | CPS≥10 |

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

För histologisk indelning av blåstumörer ska senaste WHO-klassifikation användas: WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.

| WHO 99 | WHO 2004 | WHO 2016 |
|---------------|----------|---------------------|
| Papillom | Papillom | Papillom |
| LMP | LMP | LMP |
| Cancer grad 1 | | Cancer Låggradig |
| Cancer grad 2 | | |
| Cancer grad 3 | | |

I senaste WHO 2016 beskrivs en ny entitet "Urothelial proliferation of uncertain malignant potential", som kan ses de novo men oftast ses hos en patient med tidigare cancer i urinblåsan eller i anslutning till en papillär lesion. Denna ersätter tidigare entiteter "flack eller papillär urotelial hyperplasi", som inte längre bör användas.

Urotelial dysplasi är en flack lesion som är preneoplastisk men som inte når upp till kriterierna för CIS.

1. Gradering

Enligt internationella rekommendationer graderas papillär urotelial cancer enligt WHO2004 (ISUP 1998) och 2016: PUNLMP, låggradig och höggradig cancer. För att möjliggöra historiska jämförelser och tillgodose det kliniska behovet att följa nu gällande vårdprogram, bör man dessutom dela upp höggradig urotelial cancer enligt WHO 2004 i grad 2 och 3 enligt WHO 1999.

Således bör följande kategorier användas: PUNLMP, låggradig cancer (grad 1 WHO 1999 och del av grad 2), höggradig cancer (grad 2 eller grad 3 WHO 1999).

Histologiska kriterier för gradering

| Typ/atypi | Papillom | LMP | Grad 1 | Grad 2 | Grad 3 |
|-------------|------------|--------------------|--------------------------------------|---|--|
| Celllagring | Normal | Normal polaritet | Mest ordning | Mest oordning | Upphävd polaritet |
| Kärnstorlek | Normal | Uniform förstoring | Förstorade Liten variation | Förstorade Måttlig variation | Förstorade med stor variation |
| Kärnform | Normal | Rund/oval | Rund/oval lätt form- variation | Måttlig pleomorfism | Grav pleomorfism |
| Kromatin | Fintecknat | Fintecknat | Lätt variation mellan celler | Måttlig variation inom och mellan celler | Stark variation inom och mellan celler |
| Nukleol | Saknas | Saknas, liten | Vanligen liten | Prominenta | Multipla prominenta |
| Mitoser | Saknas | Få, basala | Spridda olika nivåer | Vanliga Alla nivåer | Vanliga alla nivåer |

Mer än 95% av invasiva uroteliala carcinom är höggradig och bara ett fåtal är histologiskt låggradiga, t ex nested variant, vilken, trots histologin är en aggressiv variant.

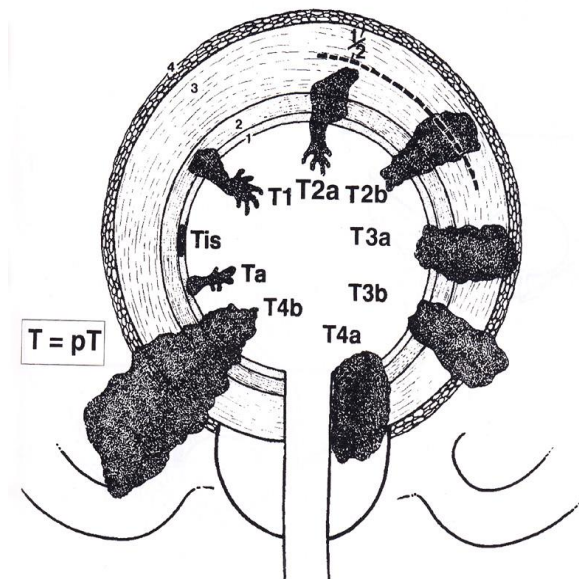
2. Tumörstadium

TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2017, 8:e upplagan.

| | |
|------|---|
| pT0 | Ingen tumör |
| pTis | Cancer in situ |
| pTa | Papillär tumör 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 prostata, vesicula seminalis, uterus, vagina, bäckenvägg, bukvägg |
| pT4a | Tumör invaderar prostata**, vesicula seminalis, uterus, vagina |
| pT4b | Tumöröverväxt på bäckenvägg, bukvägg |
| N0 | Ingen lymfkörtelmetastas |
| N1 | Metastas i en körtel i bäckenet |
| N2 | Metastas i multipla körtlar i bäckenet |
| N3 | Metastas i körtlar längs iliaca communis |

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

** enligt AJCC Cancer Staging Manual 8th ed (2018) gäller detta för transmuralt/extravesikalt spridning, medan infiltration av prostatastroma via intraductal spridd urinblåsecancer är ej T4a.



VIII. Information i remissens svarsdel

Vid tumör rapporteras histologisk typ, grad och TNM-stadium. Vissa morfologiska varianter av urotelial cancer har sämre prognos, exv mikropapillär, plasmacytoid, sarkomatoid, neuroendokrin, nested och skall rapporteras. Skivepiteldifferentiering ska anges då det kan vara behandlingsstyrande.

Ex Fragmenterad blåsvävnad ca 5 ml.

Mikroskopiskt ses blåsslemhinna med växt av en papillär urotelial tumör där dysplasien är låggradig. Inga tecken på invasiv tumörväxt och ingen tumör i medföljande detrusormuskulatur.

PAD:

Papillär urotelial cancer grad 1 (låggradig), pTa.

1. Biopsier

Varje fraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Vid tumörförekomst anges histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och i sammanfattande diagnosen dessutom patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017.

2. TUR-material

Varje fraktion besvaras separat med vid tumörförekomst angivande av histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Svaret ska innehålla uppgift om förekomst av detrusormuskulatur. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras, Förekomst av CIS rapporteras.

3. Cystektomipreparat

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

Mikroskopiskt utlåtande: Tumörtyp anges med histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Radikalitetsbedömning. Varje lymfkörtelfraktion besvaras separat. Förekomst av CIS rapporteras. Iakttagen lymfovaskulär invasion rapporteras. Förslag på svarsform se appendix 2.

4. Nefrouretärektomipreparat

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

Mikroskopiskt utlåtande: Tumörtyp anges med histologisk typ, tumörgrad enligt WHO 1999 och 2016 och patologiskt tumörstadium pT enligt TNM 2017. Radikalitetsbedömning.

IX. Administrativt

a. SNOMED-koder

| | |
|---|--------|
| Papillom | 81200 |
| Inverterat papillom | 81210 |
| Papillär urotelial neoplasi av låg malignitetspotential, PUNLMP | 81301 |
| Cacinoma in situ | 81202 |
| Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 1/låggradig | 813021 |
| Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 2/höggradig | 813022 |
| Icke invasiv papillär urotelial cancer grad 3/höggradig | 813023 |
| Invasiv urotelial cancer grad 1/låggradig | 812031 |
| Invasiv urotelial cancer grad 2/höggradig | 812032 |
| Invasiv urotelial cancer grad 3/höggradig | 812033 |
| Invasiv urotelial micropapillär | 81313 |
| Invasiv urotelial lymfoepitelioma-liknande | 80823 |
| Invasiv urotelial sarkomatoid | 81223 |
| Invasiv urotelial jättecellscancer | 80313 |
| Invasiv urotelial lågt differentierad | 80203 |

b. Kvalitetsindikatorer:

1. 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). Det rekommenderas att använda dessa koder för icke invasiv papillär urotelial cancer från och med 2020-01-01, om de inte använts sedan tidigare. Samt invasiv urotelial cancer Grad 1 (M812031) /Grad 2 (M812032) /Grad 3 (M812033) indelade efter tumörstadium pT1 och pT2.
2. För cystektomier urotelial cancer Grad 1/Grad 2/Grad 3 (M-koder enligt ovan) indelade 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)
3. Svarstider för biopsier och TUR-B i antalet dagar från provets ankomst till laboratoriet till utsignerat svar.
4. Som kvalitetsindikator för kirurgerna är det viktigt att förekomst/frånvaro av detrusor anges i svaret.

X. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVASt-gruppen för uropatologi

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

Luiza Dorofte
Patologi, Laboratoriemedicinska Kliniken, Universitetssjukhus, 70185, Örebro
Tel: 019-6022176
E-mail: luiza.dorofte@regionorebrolan.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Patologen, Laboratoriemedicin
Ryhov Jönköping /Östersund
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorngustafsson@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

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

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

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/urinvagar/njurcancer/vardprogram/>

d. Multidisciplinär konferens (MDK)

Enligt lokala och regionala traditioner, men kraven på detta ökar.

XI. Referenser

Artiklar:

Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: Report from the International Society of Urologic Pathology Consensus Conference. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Am J Surg Pathol. 2014 Aug;38(8):e20-34.

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs- Part B: Prostate and Bladder Tumours. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. Eur Urol. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17

Uroplakin II outperforms uroplakin III in diagnostically challenging settings. Smith SC¹, Mohanty SK, Kunju LP, Chang E, Chung F, Carvalho JC, Paner GP, Hansel DE, Luthringer DJ, de Peralta-Venturina MN, Amin MB. Histopathology. 2014 Jul;65(1):132-8. doi:10.1111/his. 12360. Epub 2014 Feb 25

Handböcker:

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th ed 2016. Moch H, Humphrey PA , Ulbright TM, Reuter VE. WHO, ISBN 978-9283224372

AJCC Cancer Staging Manual 8th ed. 2017, Amin MB et al, Springer, ISBN 978-3319406176

UICC TNM Classification of Malignant Tumours. 8th ed 2017. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Wiley-Blackwell ISBN 978-1119263579.

Urologic Surgical Pathology 4th ed, 2019. Cheng L, MacLennan GT, Bostwick DG, Elsevier, ISBN 978-0-323-54941-7.

Biopsy interpretation of the bladder, biopsy interpretation series, Epstein JI, 3:ed 2017. Wolters Kluwer ISBN 978-1496315045

Urological Pathology 2014 by Mahul B Amin, David J Grignon, John R Srigley, John N Eble,

Diagnostic Pathology: Genitourinary 2016 by Mahul B. Amin , Satish K. Tickoo

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 | kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (67-90%) |
| CK7 | cytoplasmatisk infärgning och positiv i nästan alla uroteliala carcinom (90-100%) |
| CK20 | cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (25-67%) |
| P63 | kärnfärgning och positiv i de flesta uroteliala carcinom (81-91%) |
| HMWCK (34βE12) | cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (65-97%) |
| CK5/6 | cytoplasmatisk infärgning och positiv i uroteliala carcinom (35-60%) |
| Uroplakin | Cytoplasmatisk infärgning. Uroplakin II som är en ny markör har samma höga specificitet som Uroplakin III men högre sensitivitet för urotelial cancer (63-77%) |

Vid behov kan Desmin vara av hjälp för att skilja muskulatur från desmoplastiskt stroma. Desmin skiljer inte muscularis mucosae från muscularis propria men infärgningen tydliggör muskulaturens tjocklek och lokalisation 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 längre 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 colorektalt adenocarcinom.

På grund av överlappande immunoprofil är immunhistokemi inte av stor hjälp och kliniken är helt avgörande. Colorektalt adenocarcinom och primärt adenocarcinom är i de flesta fall positiva för CK20 och CDX2 samt negativa för CK7. Colorektalt adenocarcinom visar enligt litteraturen stark β -catenin kärninfärgning medan primärt adenocarcinom i urinblåsa och urotelial cancer med glandulär differentiering visar stark β -catenin membranös infärgning, varför β -catenin kan användas.

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.

Appendix 2. Förslag på svarsform för cystektomi

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Typ av preparat: Cystektomi/ Cystoprostatektomi,

Ev andra organ:

Resektatets storlek (cm): Alla organ.

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

Övriga fynd:

Makroskopiskt överväxt till annat organ: ja/nej

Färgmarkeringar av patolog:

Fotodokumenterat: ja/nej

Ev andra fraktioner: t ex lgl

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumör histologisk typ (WHO 2016) och grad:

Tumörbeskrivning:

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

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

Kärlinväxt: påvisad/ej påvisad

Perineural växt: påvisad /ej påvisad

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

Andra organ:

Ev andra fraktioner t ex lgl:

pTNM:

Exempel på diagnostext:

Cystektomipreparat med invasiv växt av papillär urotelial cancer grad 3 (höggradig), (y)pT2.
Radikal excision.