|  |
| --- |
| **Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi**  |
| **Dokumentnamn:** Epiteliala tumörer i ovarium, tuba uterina och de uterina ligamenten | **Dok.nr:**  |
| **Framtaget av:** -KVAST | **Utgåva:** Version 220125 | **Fastställt:**  | **Sidor:** 1() |

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

I. Innehållsförteckning

Förkortningar

I. Innehållsförteckning 1

II. Klinisk bakgrundsinformation

III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

IV. Anamnestisk remissinformation

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

VI. Analyser

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

VIII. Information i remissens svarsdel

IX. Administrativt

 a. SNOMED-koder

 b. Förslag på kvalitetsindikatorer

X. Övrigt

 a. KVAST-gruppens medlemmar

 b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

 c. Länk till nationellt vårdprogram

 d. Multidisciplinär konferens (MDK)

XI. Referenser

Appendix

Förkortningar

CCC Klarcellscancer

EC Endometrioid cancer

FIGO Le Fédération Internationale de Gynecologie et d’Obstétrique

GI Gastrointestinal

HGSC Höggradig Serös Cancer

ICD-O International Classification of Disease for Oncology

LGSC Låggradig Serös Cancer

LgST Låggradig Serös Tumör

mBOT mucinös Borderlinetumör

mCEA monklonalt CEA

MC Mucinös cancer

dMMR Mismatch Repair deficiency

NVP Nationellt vårdprogram

PAD Patologisk Anatomisk Diagnos

PMP Pseudomyxoma peritonei

RTG Röntgen

sBOT Serös Borderlinetumör

STIC Serös Tubar Intraepitelial Cancer

WHO World Health Organisation

II. Klinisk bakgrundsinformation

Tubo-ovarialcancer är den sjunde vanligaste tumörformen bland kvinnor ([Nationellt vårdprogram för äggstockscancer med epitelial histologi (cancercentrum.se)](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstockscancer/nationellt-vardprogram-aggstockscancer.pdf)), och drabbar drygt 700 kvinnor per år i Sverige (https://www-dep.iarc.fr/nordcan/sw/frame.asp). Sett över tid så har såväl incidensen som mortaliteten minskat, något som delvis kan vara kopplat till användande av P-piller och delvis förändrade diagnoskriterier.



Figur 1- incidens och dödlighet för ovarialcancer per 100 000 kvinnor i Sverige. Åldersstandardiserat mot medelbefolkningen i norden år 2000. Källa: Nordcan

Epiteliala cancrar med detta ursprung är en heterogen grupp av tumörsjukdomar, som har olika bakomliggande riskfaktorer resp. drivande mutationer. De 5 vanligaste typerna av epitelial tubo-ovarial cancer är:

* Höggradig serös cancer (HGSC) ca 60-70%
* Endometrioid cancer (EC) ca 10-12%
* Klarcellscancer (CCC) ca 8-12%
* Låggradig serös cancer (LGSC) <5-6%
* Mucinös cancer (MC) 3-8%

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet, mottagning, operationsavdelning

Diagnostiken är starkt beroende av materialets kvalité vilken påverkas av både temperatur och tid utan blodförsörjning, både före uttagande (”varm ischemitid”) och mellan uttaget och preparatets fixering (”kall ischemitid”). Därför är det viktigt att vävnaden fixeras snabbt, och för att möjliggöra felsökning är det fördel att notera båda dessa tider på remissen.

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enl. lokala instruktioner.

Övrigt material skickas ofta i 4 % buffrad formaldehydlösning enl. nedan.

Kylförvaring rekommenderas vid väntetid, t.ex. vid operation utanför kontorstid.

Markering av ev. områden med speciella frågeställningar kan vara nödvändigt.

**Peroperativ diagnostik/Fryssnitt**

Färskt material för fryssnitt och specialanalyser, skall transporteras snabbt för optimal kvalitet. För bäst bevaring av materialet kan det hållas kylt genom att läggas på en påse med is (obs. inte kolsyreis) under transporten. Transport och preparation bör göras skyndsamt.

Då den diagnostiska precisionen är begränsad på fryssnitt skall frågeställningen specificeras beroende på i vilken utsträckning den påverkar fortsatt handläggning.

Det är visat att fryssnittsdiagnosen oftare skiljer sig från slutdiagnosen, framför allt vid differentiering mellan borderlinetumör vs. benigna resp. invasiva tumörer, samt vid diagnostik av klarcelliga tumörer. (Ref. Heatley MK - 2012, Ratnavelu NE - 2016) Bäst bedömning av fryssnittat material vid gynekologiska tumörer gör en diagnostiker med stor erfarenhet av gynekologisk patologi, ffa när det gäller borderlinetumörer. (Ref. Bige O - 2011)

Vid riklig tumörmängd finns det möjlighet för kirurgen eller patologen att under operation tillvarata en bit färsk vävnad för infrysning för specialanalyser som mutationer (t.ex. *BRCA*-, HRD-analys). I dessa fall kan en intilliggande bit fixeras i formalin som referensmaterial för att verifiera tumörförekomst i det frusna provet.

**Biopsier, Mellannålsbiopsier**

Mycket små eller smala px-bitar (1-2 mm) kan läggas på filterpapper för optimal identifiering och orientering inför paraffininbäddning.

Enl. vår kliniska erfarenhet kan morfologin avvika pga litet material, skadat material resp. annorlunda fixering, jämfört med operationepreparatet.

Buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat

Den uttappade vätskan skakas om ordentligt, så att bottensatsen slammas upp innan vätskan hälls i ett tättslutande provkärl.

Tillsats av heparin behövs omgående för att undvika koagulering.

Vätskor skall skickas för omhändertagande så snart som möjligt alt. kylskåpsförvaras vid väntetid, t.ex. operation utanför kontorstid.

**Operationsmaterial**

*Färskt material*

Se avsnitt om per-operativ diagnostik ovan.

*Övrigt material*

I övrigt läggs preparat vanligen i 4 % buffrad formaldehydlösning (s.k. formalin), innan preparatet skickas till patologen. För att formaldehyden skall räcka till för fixering beräknas formalinmängd motsvarande 20 ggr provets storlek/vikt behövas. Då detta är svårhanterligt för stora preparat har en praktisk gräns på minst 10 ggr preparatets storlek använts.

Man måste då vara medveten om att formaldehyd tränger in ytterst långsamt, ffa i blodrika organ. Tjocka preparatbitar kan behöva delas då vävnaden annars inte hinner fixeras och materialet riskerar att degraderas och bli tekniskt suboptimalt för vidare analys (immunfärgningar, mutationsanalyser m.m.) redan innan preparatet når patologen.

På en del sjukhus finns resurser att skicka preparatet färskt direkt till patologen. Preparatet kan, efter primär makroskopisk bedömning, klippas upp resp. skivas i tunnare delar varefter en större andel vävnad kan fixeras på kortare tid.

Ett alternativt sätt att bevara preparatets kvalité är att ställa det i kylskåp över natten, då den låga temperaturen effektivt sänker nedbrytningshastigheten av vävnaden. Detta är av betydelse för bl.a. immunhistokemiska färgningar (Ref. Bass BP - 2014), och rekommenderas ffa om preparatet riskerar att stå över längre tid (natten/helgen).

IV. Anamnestisk remissinformation

Materialet skall vara inskickat i de fraktioner som behövs för att kunna besvara ev. tumörutbredning inför kliniskt ställningstagande till efterföljande behandling.

Med provet skall det komma information om:

* Identifikation - patientens namn och personnummer
* Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning
* Vilket datum preparaten är tagna
* Beskrivning av vilka preparat som medföljer, med överensstämmande märkning av preparaten. Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifikationsnummer som kopplar remissen till rätt preparatburkar.

Anamnesen skall vara lättläslig och innehålla adekvat anamnestisk information:

* Sjukhistoria, inkl. tidigare maligniteter eller gynoperationer, relevanta blodprovs-, PAD- och RTG-fynd (Ex. CA125, CEA, CA19-9, S-Ca)
* Hormonell status (ex. postmenopaus, graviditet, medicinering, hormonspiral)
* Preoperativt diagnosförslag/Frågeställning
* Tidpunkt för ischemi/fixering (avstängd blodförsörjning resp. när preparatet läggs i formalin alt. kylskåp)
* Ev. hereditet
* Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokal överenskommelse.
* Ev. önskemål om speciella analyser, t.ex. *BRCA*- eller hormonreceptor analyser.

V. Hantering av prover på patologlaboratoriet/Utskärningsanvisningar

**Allmänt**

Materialet som processas bör vara fixerat i sammantaget 24-36 timmar i 4-6 % buffrad formaldehyd motsvarande10(-20) ggr preparatvikten. Om makroskopisk bedömning sker före fixering, kan solida och blodrika områden genomskäras i skivor för att fixeras snabbare/bättre, dock får detta inte inkräkta på radikalitetsbedömningen.

**Tuba**

Makroskopisk tumörväxt skall dokumenteras.

Som standard bör alltid hela tubans fimbrieände inbäddas då tumörer ofta uppstår i denna del. Vid maligna tillstånd bör även minst en bit av uterusnära tuba bäddas för identifikation av ev. tumörspridning mellan tuba och uterus.

I två situationer bör hela tuban inbäddas för att möjliggöra upptäckt av mikroskopisk cancer. Vid dessa tillfällen bör fimbrierna avdelas och längssnittas, och resterande tuba tvärskivas i 2-3 mm tjocka skivor, innan allt inbäddas.

* Vid profylaktisk salpingektomi pga hereditär tubo-ovariell cancer, eftersom ockult cancer är relativt vanligt hos *BRCA*-bärare (Gwin K – 2009, Oliver Perez MR - 2015)
* Vid HGSC utan makroskopiskt synligt engagemang av tuban, där upptäckt av mikroskopisk tumör kan ändra bedömning av primärursprung, och därmed stadium. (WHO 2020)

**Ovarium**

Vid makroskopisk bedömning bör alltid serosaytan inspekteras noga och områden med misstänkt tumörväxt eller kapselruptur beskrivas och bäddas. Tuschning av områdena rekommenderas om det underlättar orientering vid mikroskopering.

Tumör, i form av fastare, mer solida områden, uppstår ofta i anslutning till cystor, uni- eller multiloculära. Ange mått på misstänkta tumörområden. Tag minst tre bitar från tumören/cystväggen, och makroskopiskt varierande, viabla tumörområden.

Vid lesioner med oklar malignitetsgrad rekommenderas 1-2 bit /cm enligt den största diametern. Det högre antalet bitar rekommenderas ffa vid gränsdragningsproblematik (borderline-tumörer och mucinösa tumörer) samt vid tumörer större än 10 cm i diameter då tumörvolymen växer exponentiellt med diametern.

Vid profylaktisk kirurgi pga ärftlig tubo-ovarialcancer, utan makroskopisk tumör, bör hela ovariet bäddas i 2-3 mm tjocka skivor tvärs emot den longitudinella axeln (Gwin K – 2009, Fedda FA - 2020)

**Oment**

Vid benigna tumörer, samt vid borderline eller maligna tumörer med makroskopisk spridning tas 1-2 bitar. För att identifiera icke makroskopisk tumörspridning vid maligna- eller borderlinetumörer räcker 3-5 bitar alt. 3 bitar/20 cm. (Usubütün A et al. – 2007, Doig T and Monaghan H - 2006). Från omentbiopsi bäddas 2 bitar.

**Lymfkörtlar**

Minst halva körteln skall bäddas och dokumenteras så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per station kan redovisas. Små körtlar bäddas hela. (Niemann TH – 1998)

**Appendix**

Appendix bör extirperas och hela appendix bäddas vid mucinös ovarialtumör med misstanke om spridning t.ex. vid bilaterala ovarialtumörer, pseudomyxoma peritonei eller makroskopisk avvikelse av appendix.

**Peritoneala px**

En representativ bit bäddas per insänd lokal, ffa från fasta noduli, ruggiga ytor eller slemförande partier.

Vätskor

Buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat kan analyseras som vätskebaserad cytologi, alt. som utstryk ev. efter filtrering/centrifugering. Inför ev. immunfärgning, om histologiskt material inte finns tillgängligt, är det ofta en fördel med paraffininbäddning av materialet (t.ex. pellet el. cellblock) för att kunna använda standardiserade metoder för immunhistokemisk färgning, för att bättre kunna skilja primärtumörer från metastaser.

För differentiering mellan borderlinetumörer och högt differentierade invasiva tumörer behövs histologiskt material för diagnostik av ev. invasiv växt.

VI. Analyser

## Immunhistokemiska färgningar vid differentialdiagnostik

Huvuddelen av de tubo-ovariella tumörerna kan diagnostiseras i rutinfärgning (HE-färgning). Vid tumörer med avvikande histologi eller nodulärt växtsätt i ovariet skall annan typ eller metastatisk växt övervägas. Dessa tumörer är även bra att diskutera inom kollegiet för att med samlad erfarenhet av rutinhistologin kunna göra en optimal bedömning och utredningsplan. Epitelliknande växtsätt kan ses vid icke-epiteliala tumörtyper, dessa är oftast negativa för EMA (Epithelial Membrane Antigen).

Ur WHO 2020 + ang ER, WHO 2014:

Typ/Positiv Pax8 WT1 ER PGR p53-aberrant Napsin A

HGSC 95% 97% 80% 37-42% 94-98% 1%

LGSC 87-100% 98-100% 96% 59-60% 0% 0%

EC 82% 10-14% 86% 81-85% 14-15% 3-8%

CCC 95% 1% 13% 5-7% 11-12% 92%

MC 39-47%\* 0-1% 6% 0-4% 61-66% 0-3%

Noteringar: \* Pax8 i mucinös ovarialcancer är ofta svag och fokal.

Mer **detaljerad beskrivning av immunhistokemiskt utfall finns i Kap. VIII** i anslutning till beskrivning av de olika tumörtyperna.

**Tolkning av p53 färgning.**

Immunhistokemisk infärgning för p53 används som ett substitut för att identifiera förekomst av *TP53* mutation som föreligger i över 96% av höggradig serös cancer. Normala celler visar förekomst av så kallad wild-type mönster som kännetecknas av varierande kärninfärgning, med en blandning av helt negativa, svagt positiva och starkt positiva kärnor.

Mutationer i *TP53* kan ge upphov till tre former av abnorma immunhistokemiska mönster:

* Överexpression: stark positiv infärgning i minst 80% av cellerna, men ofta närmare 100%.
* Avsaknad av kärnfärgning. Förekomst av wild-type mönster bör identifieras i omkringliggande stroma/inflammatoriska celler för att utesluta bristande kvalitet på infärgningen i dessa fall.
* Cytoplasmatisk infärgning med varierande kärnfärgning. Ovanlig, ses i färre än 5% av HGSC.

I mindre än 5 % av de höggradiga serösa cancrarna, kan wild-type mönster förekomma trots *TP53*-mutation om mutationen lett till ett stopp-codon som uppstått efter inbindningsplatsen för den antikropp som används för immunhistokemisk infärgning. (Köbel M - 2016)

**Mutationsanalyser**

Vid diagnos av höggradig icke-mucinös invasiv epitelial tubo-ovarialcancer önskas reflexmässig testning av BRCA/HRD-mutationer. Detta utförs enl. lokala rutiner. Patogena germline-varianter i BRCA1/2 förekommer hos drygt 20 % av HGSC-fallen, och i upp till drygt 8 % vid andra histologiska undergrupper som klarcellig respektive endometrioid cancer. Mucinös äggstockscancer och borderlinetumörer förekommer mycket sällan bland BRCA-bärare, enl. NVP Äggstockscancer 2022

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

**Tumörursprung**

**Höggradig serös cancer:** Vanligast med tubart ursprung och uppstår då i epitelet i form av STIC (Serös Tubar Intraepitelial Cancer) med *TP53*-mutation och därefter övergång i invasiv Höggradig serös cancer. Ofta sker tidig spridning med överväxt på ovarierna, eller till peritoneum.

Vid tumörväxt i ovarierna, med samtidig frånvaro av tubart engagemang, (efter att hela tuborna blivit inbäddade enligt beskrivning i kap 5.) så bedöms ursprunget som ovariellt.

I frånvaro av tumörväxt i både tuba och ovarialstroma, tolkas engagemang av peritoneum som ursprungslokal, vilket är ovanligt.

För bästa bedömning av ursprung skall prover skall vara tagna innan påbörjad cytostatikabehandling, enl. WHO 2020 samt ESMO-ESGO (Colombo N – 2019)

**Endometroid cancer och Klarcellscancer:** En hög andel ses med samtidig endometrios. Endometrioid cancer ses ofta simultant i ovarium och endometrium, och är associerat med hyperöstrogena tillstånd.

**Ursprungsbedömning vid simultan endometrioid cancer:**

Enligt Stewart CJR et al 2019 så har undersökningar av simultan endometrioid cancer i uterus resp. ovariet visat en nära klonalitet och tolkas som om det i de allra flesta fall rör sig om en spridning från den ena platsen till den andra. Tumörspridning från uterus till ovariet genom tuban med implantation i ovariet tolkas dock som en mindre aggressiv variant än spridning genom myometriet och via kärl, och ses som förklaring till den relativt goda prognosen. Konservativ behandling, motsvarande 2 synkrona primära tumörer, med separat kodning, kan övervägas om:

* Båda tumörerna är låggradiga.
* Myometrieinvasion <50%
* Ingen utbredd lymfo-vaskulär förekomst
* Ingen tumörspridning utöver dessa lokaler

**Låggradig serös cancer:** Uppstår oftast ur/tillsammans med sBOT

**Mucinös cancer:** Är associerad med mucinösa borderlinetumörer, mogna teratom och Brennertumörer.

**Metastas:** Metastaser till ovariet är vanliga**.** Vanligast är överväxt av HGSC från tuban, i övrigt ffa från: endometriet, colon, appendix, pancreas/gallvägar, bröst m.m.

Vid mucinösa tumörer kan det vara mycket svårt att differentiera metastaser från GI- kanalen från primär ovarialtumör morfologiskt i såväl rutinfärgning som i immunhistokemisk färgning.

Immunhistokemi vid differentialdiagnostik är beskrivet i samband med resp. tumörtyp i kap. VIII.

**Histologiska klassifikationer**

Indelningen är huvudsakligen enligt senaste WHO-utgåvan om gynekologiska tumörer (2020). Koderna har angivits enl. ICD-O systemet, vilken till allra största delen stämmer med den vanligast förekommande Snomed-kodningen.

**Blandad tumörtyp (Mixed carcinoma**, 8323/3, samt kod för den mest höggradiga tumörtypen) Denna variant är ovanlig (<1% av adenocarcinomen) ochbeskrivs sominnehållande fler tumörtyper, vardera motsvarande >10 % av epitelet, och där de olika tumörkomponenterna kan bekräftas med annan teknik, t.ex. immunhistokemi.

Vanligast är kombinationen endometrioid och klarcellig cancer, som båda associerade med endometrios. Noteras bör att endometrioid cancer ofta uppvisar morfologisk heterogenitet, ffa vid dMMR, vilket kan misstolkas som flera tumörtyper.

**Serös cancer, Hög- vs Låggradig enl. morfologisk klassifikation**

**Höggradigt serös carcer (HGSC)**

Kärnatypi > 3 ggr i kärnstorlek, eller mer än 12 mitoser/10 Hpf.

**Låggradig serös cancer (LGSC)**

Kärnatypi < 3 ggr i kärnstorlek, och < 12 mitoser/10 Hpf.

I detta system är det mitosindex som är den näst viktigaste faktorn och skall då mätas i det mest mitotiskt aktiva området (“hot spot”). Vanligen har LGSC cancer ett mitosindex < 12/10 Hpf, medan höggradiga har > 12 mitoser/Hpf. Denna bedömningsfaktor kan användas när kärnatypibedömningen ger osäkert resultat. (Malpica A – 2004, Malpica A – 2007, Vang R – 2009) Vid tveksamhet kan abnorm p53-färgning tala för höggradig serös cancer (Singh N - 2017)

**Höggradiga serösa tumörer**

**Serös Tubar Intraepiteilal Cancer (STIC) (ICD-O 8441/2)**

Den vanligaste formen av tubo-ovarialcancer, Höggradig serös cancer, uppstår vanligen i tuban. Den maligna utvecklingen föregås av en serie pre-maligna händelser med successiv förlust av differentiering som inte bör rapporteras, till skillnad från utvecklad STIC. (Singh N – 2017) Studier har påbörjats där riskreducerande salpingektomi utförs, men ovariet lämnas kvar. (Nebgen DR – 2018)

**Klin:** Ses i 1-5 % av riskreducerande operationer som utförs pga av förekomst av mutation i BRCA1/2.

**Makro:** Ses vanligen inte makroskopiskt.

**Mikro:** 90 % ses i snitt från distala tuban. Stratifiering, förlust av cilierade celler, uttalad pleomorfism, tydliga nukleoler, ökad kärn/cytoplasma-ratio, förlust av cellkohesion och polaritetsförlust. För att klassa förändringar som STIC krävs även mitoser alt. Ki67-nivå >10%, och vid tveksamheter bör immunhistokemi användas.

**Immun:** Vanligen ses p53-mutation i form av aberrant infärgning (se kap VI). Sekundärt till *TP53*-mutationen ses ofta homogen, diffus p16-positivitet.

Positiv i CK7, WT1, Pax8.

**Diff:** Tubar epitelial atypi med p53-infärgning men utan påtaglig atypi kallas p53-signatur (alt. s.k. TILT, SCOUTs, STIL, TEA, STEP-US) och har hittills inte visat på någon riskökning för att utveckla cancer. Salpingit kan ge reaktiva atypier. Växt av serös endometriecancer i tuban (vanligen WT1-negativ).

**Genetik:***BRCA*-mutation ger högre risk för utveckling av STIC, samt 10-40% livstidsrisk för pelvin HgSC.

**Prognos:** Risk för metastatisk spridning finns men är låg.

**Höggradig serös cancer (HGSC) (ICD-O 8461/3)**

**Klin:** Medel 63 år. Den vanligaste tubo-ovarialcancern (ca. 70%), oftast med ursprung i tuban. Ospecifika symtom relaterade till buk- och pelvina organ, S-CA125 är ofta förhöjd.

Enl. NVP för ”Äggstockscancer med epitelial histologi” diagnostiseras två tredjedelar av patienter i sena stadier med spridning till övriga organ i bukhålan och ofta till paraaortala körtlar.

Skyddsfaktorer: Sen menarche, tidig menopaus, hög paritet och p-piller.

I enstaka fall ses en annorlunda etiologi områden med Höggradig serös cancer i en bakgrund av serös borderlinetumörer/LGSC, varav en del är identifierade som sekundära *TP53*-mutationer. (Singh N – 2017)

**Makro:** Tumören uppstår vanligen i tubans fimbriedel. Primärtumören kan vara mycket liten, ibland identifierad som en mm-stor resistens vid palpation eller enbart intraepitelal cancer. I mer ovanliga fall är ursprunget från ovariets yta eller i inklusionscystor alt. peritonealt. Vid diagnos ses ofta spridd tumör med bilateral solid-cystiskt/papillär beige-vit tumör med nekros och blödning.

**Mikro:** Papillär, glandulär-kribriform, ofta slitsformade/labyrintliknande körtlar. Solid växt kan ibland likna urotelial cancer.

Kärnatypi >3 ggr i kärnstorlek, eller måttlig atypi med mer än 12 mitoser/10 Hpf (ofta atypiska). Pleomorfi med varierande kärn/cytoplasmaratio och ev. bisarra el. multinukleära celler. Ofta nekros och lymfocytära infiltrat. Varierande mängd psammomkroppar. Kan vara intracystisk och påminna om borderlinetumör, men med grava cellatypier.

Ovanligare växtsätt är mikrocystisk uppbyggnad med intraluminalt och intraplasmatiskt mucin, i mycket sällsynta fall signetringsceller, follikulärt växtsätt och spolceller.

**Immun:** WT1-positivitet samt abnorm p53-färgning är önskvärt vid diagnos.

Vanligen positiva: CK7, PAX8, CA125 (membranfärgning).

Vanligen negativ i CK20, CEA, HNF1b och Napsin A, samt bibehållen PTEN och ARID1a.

Kärnpositivitet i WT1 ses i >90 %, dock beroende av god fixering

P53 – 99% HGSC uppvisar mutation i *TP53* vilket oftast ses som aberrant immunhistokemisk färgning (se kap VI) (Köbel M – 2019).

P16 är oftast diffust positiv (ca 2/3 av fallen), vanligen relaterat till *TP53*-mutation. (Ref. Singh N – 2017)

Positivitet för ER (83-85%) och PGR (39-65%) beroende på gränsvärden (Escobar J – 2013, Sieh W - 2013).

**Genetik**: Nästan alla HGSC är *TP53*-muterade. Detta är också den tumörtyp som oftast uppvisar *BRCA*-mutationer (drygt 20 % enl. NVP Äggstockscancer 2022). En mindre andel har somatiska *BRCA*-mutationer, *BRCA* metylering resp HRD (Homologus Recombinant Deficiency).

En liten andel ses hos patienter med ärftliga mutationer med måttlig penetrans ex. *RAD51C/D* och *BRIP1*.

**Prognos**: 5 års överlevnad med median på 15-55% där stadium och radikalitet efter operation är de viktigaste faktorerna. 65% svarar initialt bra på behandling men recidiverar vanligen som platinumresistent (<6 mån) eller platinumsensitivt (>6 mån) recidiv, efter avslutad behandling. Ca 10-15% av dessa har långtidsöverlevnad.

HRD-associerade och *BRCA1/2* -muterade tumörer har en signifikant bättre prognos med hjälp av PARP-hämmare (poly ADP-ribos polymeras), ffa för ärftlig (germline) mutation och bör undersökas efter lokala överenskommelser.

**Differentialdiagnoser:** Serös endometriecancer är morfologiskt mycket lik serös ovarialcancer, men är vanligen negativ, eller endast partiellt positiv, för WT1. Endometrioid cancer: WT1 huvudsakligen negativ. (Ref. Al-Hussaini M – 2004, Kommoss F – 2017) Klarcellig cancer, se nedan. Enligt Han G et al. (2008) bör klarcelliga områden i serös cancer tolkas som klarcellsmetaplasi, förutsatt att områdena har en immunhistokemisk profil som stämmer med den serösa komponenten.

**Låggradiga serösa tumörer**

**Serös borderlinetumör (sBOT) (ICD-O 8442/1)**

**Mikropapillär/kribriform variant av serös borderlinetumör** (ICD-O 8460/2, vilket är otydligt formulerat i WHO 2020. Denna kod används för mikropapillär sBOT enl NIH - <https://seer.cancer.gov/seerinquiry/index.php?page=view&id=20150044&type=q> )

**Klin**: Vanligen ursprung i ovariet. Medianålder 50 år. Spridd sjukdom ses i ca 13 %. Kan ge ascites. Fokal övergång i LGSC kan ses. Ej relaterade till *BRCA*-mutation.

**Makro:** Oftast cystisk > 5 cm med excrescenser och/eller exofytisk växt på ovarialytan och då associerade med förekomst på peritoneum i mer än hälften av fallen. Ca 1/3 är bilaterala, högre andel ses vid mikropapillär/kribriform typ.

**Mikro:** Prolifererande celler med utbredning i > 10 % av tumören, annars bör lesionen klassificeras som seröst cyst/adeno/fibrom med fokal epitelial proliferation. Hierarkiskt förgrenade papiller med varierande stromainnehåll i stjälkarna. Kubiskt-cylindriskt, stratifierat epitel, heterogent med blandade celltyper, ”tufting” (tofsighet) och avknoppande celler-epitelförband ofta med riklig eosinofil cytoplasma. Psammomkroppar ses ofta.

Celler av blandade typer med heterogena kärnor. Lätta-måttliga kärnatypier (grad 1-2) med ökad kärn/cytoplasma-ratio, som morfologiskt inte kan skiljas från LGSC. Strödda mitoser,

Vid den mikroskopiska bedömningen bör man värdera risken för överrepresentation av makroskopiskt avvikande områden av lesionen.

Stromala invaginationer som kan ge intryck av invasion vid tvärsnittning. (Kurman RJ – 2019) Risk för överdiagnostik förekommer vid pseudoinvasion, implantat, mesotelial hyperplasi, mikropapillär växt samt vid tumör i lgl.

***Mikropapillär/Kribriform subtyp***: Långa papiller (5 ggr bredden) direkt från stora papiller (s.k. Medusa-liknande) och/eller små utstansade kribrifoma områden i > 5 mm utbredning. Celler med hög kärn/cytoplasmaratio, små, uniforma med små nukleoler. Ej höggradig atypi, sparsamt med mitoser. Detta växtsätt är oftare associerat med: bilateralitet, engagemang av ovarialytan, peritoneala implantat och invasiva implantat.

**Genetik:** *KRAS* och/eller *BRAF-*mutation i ca 50 %, *BRAF* vanligare vi Stadium I rel. högre stadier.

**Prognos:** Enl. Seidman JD – 2000.

Stadium 1 innebär lika god prognos som bakgrundsbefolkningen.

Mikroinvasion påverkar inte prognosen.

Icke-invasiva implantat kan ge recidiv och adherenser, överlevnaden är > 95 %.

Förekomst i lymfkörtlar ger ingen försämrad prognos.

LGSC i form av invasiva implantat, ses hos 8 % av patienter med extra-ovariell sjukdom/implantat.

En del fall har långdraget förlopp och kan senare recidivera som borderlinetumörer eller LGSC. Sammantaget progredierar ca 5% till LGSC och denna progression kan ha långt förlopp.

**Immun**: PanCK+, EMA+, BerEp4/EpCAM+, WT1+, Pax8+. P53 wild type, p16 kan vara fläckvis positiv. Hög frekvens ER (93-100%) och PGR (84-97%) (Escobar J – 2013). **Mikroinvasion:** Fokal mikroinvasion i stromat, <5 mm i varje kluster, som får vara multipla. Små ansamlingar eller enstaka celler och papiller med omgivande lakunär uppklarning, ibland i lymfatiska hålrum. Ingen omgivande desmoplasi. Diagnostiseras som sBOT med mikroinvasion.

**Fynd utanför ovariet. associerade med serösa borderlinetumörer**

**Icke-invasiva implantat**: Kan ses ffa vid vid sBOT med extraovariell tumörförekomst.Celler och papiller ligger på ytan eller i nybildat, desmoplastiskt stroma på peritoneal- och omentytor. Ibland kan ursprunglig peritonealyta identifieras, med kvaravarande mesoteliala celler. Dessa kan delas in i epiteliala implantat som har papillära förband och cellkluster eller i desmoplastiska implantat som består av kluster eller enstaka celler i reaktivt stroma liknande granulationsvävnad/fascit och där stromat dominerar över den epiteliala komponenten. Implantat på ovarierna kallas ibland för autoimplantat. Icke-invasiva implantat kan te sig invasiva om de ligger mellan fettlobuli i oment eller i serosala veck/invaginationer. (Nucci MR, Parra-Herran C – 2021)

**Diff:** Invasiva implantat, motsvarande LGSC, kan bestå av tätt packade små nästen eller papiller, makropapiller och körtlar, med destruktiv invasion i underliggande stroma, t.ex myometrium eller muscularis propria i tarmen, eller obliteration av den normala omentarkitekturen. Vanligen dominerar den epiteliala komponenten. Enstaka implantat kan ej klassas pga. tvetydlig bild.

**Pelvina lymfkörtlar associerad med borderlinetumör:** sBOT i lymfkörtlar ses mest i subkapsulära sinus och kan bestå av enstaka celler, papillära kluster eller körtelformationer.Förekomst i lymfkörtlar är inte liktydigt med metastas, men skall kodas som N1.

Morfologin behöver differentieras mot endosalpingios, vilket är vanligt, resp LGSC som kännetecknas av destruerande infiltration i lymfkörtelparenkymet, detta fynd är dock ovanligt.

**Psammomkorn** ev. omgiven av ett enkelt lager av epitel, ses i 24 % av stadium I borderlinetumörer. Okänd signifikans. Ses oftare vid serösa tumörer med papillärt växtsätt (såväl benigna som borderline och cancer) men kan förekomma vid andra epiteltyper, t ex endometrioida tumörer.

**Reaktiva mesotelproliferationer och makrofaghärdar** kan likna serös papillär tumörväxt, och detta är viktigt att skilja åt, så att patienten får korrekt stadieindelning. Immunhistokemisk färgning med Pax8, calretinin resp. CD68 kan underlätta bedömningen.

**Endosalpingios** inklusioner med små benigna körtlar med enkelradigt seröst cylinderepitel (WT1+) och enkla papillformationer samt ev. psammomkorn, ses i 7% av kvinnor i reproduktiv ålder, och i ca 40 % av patienter med serös borderlinetumör. Ej prolifererande. Dessa påverkar inte prognosen.

**Låggradig serös cancer (LGSC) ICD-O 8460/3**

**Klin:** Ses vanligen med ursprung i ovariet. Medianålder 43 år, ungefär 10 år yngre vid HGSC. Ca. 5 % av tubo-ovarial cancer. En liten andel är tidigare diagnostiserade med sBOT.

**Makro:** Ofta bilateral. Kan ha utbredd förkalkning.

**Mikro:** Växer i små nästen, papiller, mikropapiller och inverterade makropapiller ofta med klart utymme runt om.

Kärnatypi <3 ggr i kärnstorleken, ibland med central nukleol.

Vanligen 3-5, och oftast < 12 mitoser/10 Hpf (ca. 2,4 mm2).

Ofta kalk. Nästan aldrig nekroser.

**IHC:** Positiva i ffa Pax8, CK7, EMA, ER och WT1. P53 wild type. P16 är ofta ospecifikt infärgad, fläckvis och med måttlig-svag infärgning.

Även positiva för: Pax2, PanCK, EMA, BerEp4/EpCam, CA125 (membranfärgning).

Negativa: CK20, TTF1 samt mesoteliala markörer (ex. calretinin, CK5, Trombomodulin). (Nucci MR, Parra-Herran C – 2021). Vid ökad atypi och mitostal bör p53-färgning göras, dels som differentialdiagnos till HGSC, men även för de ovanliga fallen med LGSC med ökad malignitetsgrad (Vang R – 2009).

**Genetik:** *KRAS* och *BRAF*-mutationer är vanligt *(50-60 %*), andra är *NRAS*, *USP9X* och *EIF1AX*-mutationer. Utbredd LGSC har lägre frekvens *BRAF*-mutation.

**Prognos:** Om tumören är begränsad till ovariet (Stadium I), ger kirurgisk extirpation en utmärkt överlevnad. Vid Stadium II-IV är den progressionsfria överlevnaden 28 månader och totalöverlevnad 100 månader. Svarar sämre på cytostatikabehandling än HGSC (Grabowski JP – 2016).

**Endometrioida tumörer**

Endometrioida tumörer kan ha skivepitelmetaplasi, men även morulabildning som inte visar egentlig skivepiteldifferentiering, utan är positiv för CDX2, CD10, b-caldesmon (kärnpositiv) och SATB2 samt negativ för hormonreceptorer och p63 (McCluggage WG – 2019)

**Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)**

**Klin:** Medel 46–55 år. Samtidig endometriehyperplasi el endometrioid corpuscancer ses i 39%. Även samexisterande endometrios och endometrioitt adenofibrom.

**Makro:** 90–97% unilaterala, slät utsida. Medelstorlek 9 cm, oftast solid, men ev. cystisk med drag av endometrioscysta.

**Mikro:** Adenofibromatös växt, vanligast, med tättliggande, storleksvarierande körtlar medoregelbunden kontur, liknande atypisk hyperplasi med lätt-måttlig atypi och låg mitosaktivitet. Skivepitel el. morulabildning är vanligt, skall inte misstas för solid växt eller invasion.

Mindre vanligt är intracystisk växt med enkla protruderande papiller.

Begreppet mikroinvasion, med konfluerande växt < 5 mm har varit svårt att applicera. Konfluerande körtelväxt (expansivt) >5 mm eller otvetydig invasion talar för cancer.

**Immun:**

Positiv för CK7, Pax8, ER, PGR.

Negativ för WT1, NapsinA, CK20, CDX2, SATB2, Calretinin och inhibin. (Ref. Nucci MR, Parra-Herran C – 2021)

**Gen:** *CTNNB1*-mutation kan ses

**Prognos:** Utmärkt.

**Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3)**

**Klin:** Medelålder 55 år. Ca 10 % av de ovariella adenocarcinomen, och den näst vanligaste typen i tuborna. 85–90% uppstår i endometrios och enstaka i endometrioida adenofibrom. Ca ¼ har samtidig endometriehyperplasi eller endometrioid corpuscancer. Ökad risk ses vid Lynchs syndrom, hormonterapi eller 1a-gradssläktning med bröstcancer. Skyddande är tidig menopaus, tubar ligation och hög paritet.

Motsvarighet till den molekylära subtypningen i uterus kan överföras på ovariell endometrioid cancer med de fyra molekylära subtyperna: Hypermuterade pga dMMR ca 13%, ultramuterade pga *POLE* exoonukleas domän mutationer ca 5%, *TP53*-muterade 9-13% och utan speciell profil, 69-73%, men detta är inte i kliniskt bruk ännu.

**Makro:** Vanligen unilateral och stor, medel 11 cm, med slät utsida. Rikligt med blödning och nekroser kan ses. Ibland ses en polypoid tumör från insidan av en endometrios-cysta.

**Mikro:** Vanligast är bild av olikstora, rygg-mot-rygg körtlar med endometrieepitel med jämn luminal gräns. Ibland invasion med desmoplastiskt stroma, samt en liten andel med solid växt med nekroser. Skivepitelmetaplasi eller squamoid morulabildning ses i ca 50%. Mucinös eller sekretorisk differentiering kan ses, liksom ospecifik klarcellsmetaplasi. Tumörtypen som tidigare kallats ”seromucinös” har befunnits passa bättre som en variant av endometrioid cancer med mucinösa inslag.

Växtsätt med små tubulära körtlar och band med celler kan även likna könsträngs-stroma tumör, ffa vid samtidig luteinisering av omgivande ovarialstroma.

Det finns även en ovanlig variant av endometrioid cancer med en låggradig, spolcellig komponent där cellerna fusionerar med körtlar eller skiveptelmetaplasi. En komponent av endometrioitt adenofibrom kan ses liksom oxyfilt, cilierat och ”Corded and hyalinized, CHEC” växtsätt.

Dedifferentierade varianter är o- eller dedifferentierad cancer samt mer sällsynta versioner som neuroendokrin cancer, somatisk gulesäckstumör eller trofoblastiskt inslag.

Höggradig tumör är svår att skilja från serös cancer, immunhistokemi kan ev. hjälpa (WT1, p53, MMR) eller mutationsanalys för *BRCA1/2*.

**Gradering:** Enligt FIGO, (vilket tolkas som FIGO grad 1-3 resp. hög- och låggradig).

**Genetik:** Vanligast är förändringar i WNT/b-catenin signalling patway. *CTNN1B* mutation 53%, aktivering av *PIK3CA* (40%), eller *ARID1A* (30%) och dMMR (MisMatch Repair Deficiency) fast i mindre utsträckning än i endometriet.

**Immun:** CK7, Pax8, EMA,ER resp. PGR-positiva i 80-85%.

Oftast p53 wild-type, men ca 15–20 har abnorm infärgning.

Vanligen negativ för WT1 och Napsin A men 10–14% resp. 3-8% kan vara positiva (WT1 ibland diffust och Napsin A ffa i sekretoriska områden).

Fall med oklar bild bör undersökas med t.ex. MMR-proteiner (10–15% har förlust av något MMR-protein) och *BRCA1/2* sekvensering. I jämförelse med gastro-intestinala tumörer ses även positivitet för Pax8 (85%) och CK7+, samt negativitet för CDX2 (52%) och SATB2 (85%)

Vanligen negativa: CK20, CDX2, SATB2, inhibin, calretinin.

(Ref. Nucci MR, Parra-Herran C – 2021)

**Diff:** Serös, mucinös resp. klarcellscancer. Mesonefrisk-liknande adenocarcinom: vanligen negativ för ER/PR och positiv för GATA3 och/eller TTF1. Könsträngs/stroma tumörer, ffa vid samtidig förekomst av luteiniserade stromaceller, där diagnostikåldern oftast är lägre (medel 25 år) och där cellerna är negativa för EMA. (Ref. Rabban JT – 2013)

**Prognos:** Stadium är den viktigaste prognostiska faktorn med > 95% överlevnad för St IA/B, 89% för St IC/II och 51% för stadium III/IV. Skivepiteldifferentiering är associerad med *CTNNB1*-mutation, låg FIGO grad och god prognos.

Simultana endometrioida ovarial- och endometrietumörer har ofta påvisats vara klonalt relaterade och med god prognos och skall behandlas som 2 primära tumörer om båda tumörerna är låggradiga, corpustumören uppvisar <50% invasion av myometriet, samt ingen övrig tumörspridning eller lymfovaskulär förekomst.

**FIGO-gradering - vid endometrioida adenocarcinom**

**Låggradig** endometrioid cancer (FIGO grad 1, mindre än 5% solid tumörkomponent resp. FIGO grad 2, 5–50% solid tumörkomponent)

**Höggradig** endometrioid cancer (FIGO grad 3, mer än 50% solid tumörkomponent)

Vid höggradig nukleär atypi (Grad 3) i mer än 50% av tumören är associerad med en aggressivare växt, och motiverar uppgradering till närmast högre FIGO grad.

Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent.

**Seromucinösa tumörer**

**Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1)**

**Klin:** Medelålder 34–39 år.

Dessa har tidigare sorterats in under vanliga mucinösa borderlinetumörer, motsvarar ca 15% av dessa. En minoritet är mer än Stadium I med implantat eller lymfkörtelförekomst. Medel 34–44 år. Symtom motsvarande adnexförstoring. Ca 1/3 ses associerade med endometrios.

**Makro**: 30 % bilaterala. Medelstorlek 9 cm, Unilokulära med slät yta, inslag av papillära excrescenser, ibland solida områden.

**Mikro:** Grenade papiller med varierande fibröst och ödematöst stroma, ev. med inslag av neutrofiler. Epitelet visar lugn cellbild, stratifierat, ibland tofsigt, med en blandning av Müllerska celltyper som endometrioid (ev. Med skivepitel- eller mucinös metaplasi), cilierat, hobnailceller, klarcelligt eller ospecifikt med eosinofil cytoplasma. Ibland dominerar den mucinösa populationen. Mikroinvasion kan förekomma likaså endometrios (31–35%).

**Immun:** Positiva för CK7, Pax8, ER och PGR, negativa för WT1 och med p53-wild-type.

Negativa för CK20, CDX2, mCEA och WT1. (Taylor J – 2015, Matias-Guiu X – 2018, Nucci MR, Parra-Herran C – 2021)

**Genetik:** *ARID1A*-mutationer med förlust har hittats i 1/3 av dessa liksom i endometrioida och klarcelliga tumörer. Vanligt med *KRAS*-mutation, 69%.

**Prognos:** God

**Diff:** Endometrioida tumörer med mucinös differentiering, serös borderlinetumör, mucinös borderlinetumör av intestinal typ, metastaser från GI-kanalen.

**Klarcelliga tumörer**

**Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)**

**Klin:** <1% av borderlinetumörerna. Nästa alla är postmenopausala 59–68 år.

**Makro:** Solida med små-stora cystor, medel 6 cm.

Begränsad till ovariet/Stadium I och vanligen unilateral (Bell DA - 1985, Zhao C – 2011)

**Mikro:** Ses vanligen ihop med ett klarcelligt adenofibrom, ibland kan foci av endometrios ses.

Runda-ovala, mer olikstora och tättliggande körtlar än i adenofibrom, med platta-kubiska, klara celler med atypi, ibland med nukleol, i ett fibromatöst stroma. Låg mitosaktivitet. Ingen invasion. Minimal stratifiering kan ses, men tättliggande körtlar, tubulocystisk eller papillär arkitektur talar för övergång i cancer.

**Genetik:** Förändringar i *PIK3CA* och *ARID1A* ses ffa i samband med övergång i klarcellscancer.

**Prognos:** Inga rapporterade recidiv.

**Klarcelligt adenocarcinom (ICD-O 8310/3)**

**Klin:** Medelålder 56 år. 10–12% av ovarialcancrar i nordamerika. Associerad med endometrios i 50–74%. Kliniskt kan paraneoplastisk hyperkalcemi och venös tromboembolism ses. Lägre risk vid sen menarche, tidig menopaus, tubar ligation, paritet, hysterektomi och p-piller.

**Makro:** Unilateral, medel 13 cm, solid-cystisk, ev. bestående av noduli i en endometrioscysta, eller ibland del av klarcelligt adenofibrom.

**Mikro:** Tubulocystiskt, papillärt och solitt växtsätt, Dilaterade cystor kan ha tillplattat epitel ibland utan uppenbara atypier och cystorna kan innehålla ett tätt eosinofilt materal. De papillära stjälkarna är oftast inte grenade och stromat kan vara påtagligt hyaliniserat, ibland myxoida. Cellerna är kubiska eller hob-nail-fromade men inte cylindriska och med minimal stratifiering. I solida områden ses mångkantiga celler. Klar, ibland eosinofil PAS-positiv men PAS-diastas-negativ cytoplasma och kärnor med stora, monomorfa celler med prominent nukleol, ibland kärninklusion. Pleomorfism brukar ses, men ej diffust. Varierande mitosförekomst, oftast låg. Lymfocytärt infiltrat kan förekomma. Graderas ej.

**Immun:** Positiva: CK7, EMA, HNF1(>80%), Napsin A, PAX8.

Ibland positiva: CEA, Vimentin 50 %, AMACR oftast negativa: WT1, ER*,* PGR, CK20

P53 aberrant i 11–12%

Enl Mentrikoski MJ – 2014, är klarcellig ovarialcancer nästan alltid PAX8+ (91–100%), ofta PAX2+ och (till skillnad från njurcancer) oftast CA125+.

**Genetik:** Associerad med endometrios och Lynch syndrom, men inte *BRCA1/2*. Mutation i *ARID1A* ses i 40–50%, vilket kan bedömas med immunhistokemi. *PIK3CA*-mutationer är vanligt. Mindre vanligt är mutationer i *TERT* promotor (16%), *KRAS* (10%), *TP53* (<10%) och dMMR (0–6%).

**Diff:** Endometrioitt adenocarcinom ffa av sekretorisk typ (vanligen hormonreceptorpositiv och NapsinA-negativ, samt HGSC som brukar vara WT1-positiv och p53-abnorm.)

Njurcancer - positiv för CD10, RCC och PAX8 och kan vara fokalt positiv för CK7, men negativa för CA125 (Mentrikoski MJ – 2014).

Köncellstumörer (EMA-) ffa Gulesäckstumör (positiv för Glyp3, AFP och SALL4). Seröst carcinom WT1+, ER ofta + (Han G – 2008, Köbel M - 2009)

Steroidcellstumörer, inhibin+, calretinin+, EMA- och MelanA-positiva).

Enl. Han G – 2008 är tumörer med blandad serös och klarcellig bild vanligen serösa med klarcellig metaplasi. Dessa brukar även vara WT1+. P53mut, och NapsinA-.

**Prognos:** Stadium är den viktigaste faktorn. Spridning utanför ovariet har dålig prognos då klarcellscancer svarar dåligt på cytostatika. Diagnos-specifik 5-års-överlevnad för St 1A/B, IC/II resp. III/IV är 87%, 70% resp. 24%.

**Mucinösa tumörer**

**Mucinös borderlinetumör (mBOT) ICD-O 8472/1**

**Klin:** Brett åldersspann, medel 45 år. Näst vanligaste (30–50 %) av borderlinetumörerna (i Asien vanligast, upp till 70 %). Ursprung i ovariet, men kan även ses retroperitonealt.

13-(40-49) -88 år. Nästan alltid unilateral*.*

**Makro:** Medel 20 cm, upp till 50 cm i diameter. Slät utsida. Små-stora cystor, solida områden kan ses. Mycket varierande histologi och därför rekommenderas 1–2 bitar/cm, med inriktning på solida områden där det är störst chans att hitta malignt inslag eller murala noduli med högre malignitetsgrad.

**Mikro:** Mucinöst epitel av G-I typ liknande gastriskt foveolärt el. intestinalt epitel med bägarceller och ibland endokrina celler el. Paneth celler, med stratifiering, toftsighet med villösa och smala filiforma papiller. Vanligen låggradig atypi.

Mitotiskt index varierar (slight-brisk) och är mest uttalad i kryptorna och mindre på ytan mot cystlumen.

Proliferativa områden måste ses i minst 10% för borderlinediagnos, i annat fall bör tumören benämnas ”Mucinöst cystadenom med fokal epitelial proliferation”.

Stromal luteinisering, mucinläckage (pseudomyxoma ovarii) med granulomatös reaktion är relativt vanligt. Vid association med teratom kan ett riklig mucinläckage i ovarialstromat och peritoneum ses.

***Intrapitelial cancer (IEC):***Fokal, uttalad kärnatypi, vanligen med ökad mitotisk aktivitet. Vid diffus atypi skall mucinös cancer (primär alt. metastas) övervägas.

***Mikroinvasion*** motsvaras av fokal el. multifokal invasion i stromat, <5 mm i största diameter (alt. 10 mm2) med enstaka celler, nästen, små foci med glandulär eller kribriform växt med samma grad av atypi som borderlinetumören, eller expansivt växtsätt. Vid ökad atypi bör fyndet diagnostiseras som mikroinvasiv cancer.

**Immun:** Den immunhistokemiska profilen är lik mucinösa ovarialcancer, och en del mucinösa tumörer från andra lokaler. Se nedan.

**Diff:**

Även mucinösa cystadenom kan uppvisa kryptor med mitotisk aktivitet, samt undulerade epitel, men bör vara utan stratifiering och tofsighet (Kurman RJ - 2019)

Mucinösa adenocarcinom från andra lokaler kan sätta högt differentierade metastaser i ovariet (med borderlineutseende).

**Genetik:** *KRAS*-muterade i 30–75 %. *TP53*-mutation inte alls så vanligt som i mucinös cancer.

**Prognos:** Mycket god, recidiv har setts efter cystenukleationer och adherenser. Senare övergång i cancer har rapporterats vilket har ingett misstanke om otillräcklig sampling. Foci med intraepitelal cancer eller mikroinvasion har god överlevnad (95–100%). Ursprung ur teratom kan vara assoicierat med extraovariell spridning och verkar ha god prognos, men antalet fall är litet. Anaplastisk cancer misstänks ha dålig prognos men även här är antalet fall litet.

**Mucinös cancer (ICD-O 8480/3)**

**Klin:** Ca 3–4 % av primär ovarialcancer vanligen med ursprung ur mucinös borderlinetumör men kan även ses retroperitonealt, Median 55 år. De flesta är begränsade till ena ovariet vid diagnos, avancerat stadium är mycket ovanligt, och bilateralitet, tumör under 10 cm och engagemang av kapsel kan vara tecken till metastatisk växt.

Jämfört med andra epiteliala tumörer är s-CEA, resp. s-CA19.9 bättre markörer, medan s-CA125 ofta inte är förhöjt.

**Makro:** I typiska fall stora, cystiska, unilaterala, med slät utsida. Efter ruptur kan adhesioner uppstå.

Växt på ytan är ovanligt, men rupturer och adherenser kan ses. De maligna partierna återfinns oftast som tumorösa solida eller papillära/polypoida områden (exkrescenser), medan tunna cystväggar brukar uppvisa lugnare cellbild.

**Mikro:** Ofta ses ett continuum av benign, borderline och cancer. Maligna områden är cytologiskt atypiska med högre mitotisk aktivitet. Mucinösa tumörer kan ses i samband med Brennertumörer och teratom, och är dessutom den tumörtyp som oftast orsakar hormonell aktivering av ovarialstromat.

Mucinförlust med höga, cylindriska celler kan ses.

Invasion > 5 mm (jfr mikroinvasion vid borderlinetumörer) ses i två former:

1. Expansiv infiltration är vanligast, med konfluerande, tättliggande, körtlar med sparsamt/inget mellanliggande stroma labyrintlik bild, och komplexa utskott.
2. Dissocierande/destruktiv stromainvasion med oregelbundna körtlar, nästen, desmoplasi och enstaka celler, med malign cytologi. Detta invasionssätt skall väcka misstanke om metastas, ffa vid bilaterala tumörer.

**Immunhistokemi:** Typisk profil är CK7+, CK20+/−, CDX2+/−, p53 +/-.

CA19-9 är oftast diffust positiv*.* PAX8 ofta fokal och svag är positiv i en subgrupp (ca 35% enl. Strickland S – 2016).

SATB2 är vanligen negativ, men kan vara positiv vid ffa vid association med teratom.

Vanligen negativa: CA125, WT1, Napsin A, Vimentin, ER och PGR

**Genetik:** Den vanligaste molekylära förändringen är copy-numer förlust av *CDKN2A* (76%) och *KRAS*-mutationer (64%), som också kan hittas i prekursorförändringar.

*TP53*-mutationer ses i 64%, vilket är mer än i mBOT. *ERBB2* (HER2) amplifiering ses i 15–26%, nästan alltid i samband med *TP53*-mutation.

*EGFR*-amplifiering i upp till 50 %. *C-MYC* amplifiering ses i en del, dock ej samtidigt som *KRAS*-mutation. Inte associerad med *BRCA*- mutationer. (Ricci F – 2018)

**Prognos:** Mycket god prognos vid stadium I. Konfluerade invasion ses med bättre prognos än destruerande invasion. Återfall ses vanligen inom 3 år och svarar dåligt på behandling, liksom högre stadier vilket ger dålig prognos. Även mural nodulus med anaplastik cancer har sannolikt god prognos i Stadium I.

**Diff:** Vid mucinös cancer i ovariet skall metastasering övervägas då metastas är vanligare än primärtumör vid mucinös typ. Destruerande invasion, rikligt med signetringceller, kärlinväxt, växt på peritoneala ytor och nodulärt växtsätt skall inge misstanke på metastas, ffa vid bilaterala tumörer. Utmognad av tumören med bild motsvarande cystadenom eller borderlinetumör kan ses. Rikligt med extracellulärt mucin är i första hand förknippat med metastas av gastroinestinal mucinös cancer (Ref. Ricci F – 2018). Även utmognande växtsätt kan ses i en metastaserande tumör i ovariet, ffa vid cystbildning. Den metastaserande härden får då en mer benign bild (kan se ut som cystadenom/borderline) och kan starkt imitera en primärtumör.

Metastaser från andra mucinösa tumörer kan vara svåra att skilja både histologiskt och immunhistokemiskt. Enl. Strickland S – 2016, resp. Dundr P - 2021 föreslås en initial panel bestående av CK7, SATB2, Pax8 (och ev. CDX2 och CK20) ev. uppföljt av MUC2, ER, MUC1 samt b-catenin.

Cervixcancer är oftast p16+, men den gastriska typen är både mucinös, högt differentierad och p16-, och kan vara svår att differentiera.

DPC4/SMAD4-förlust ses mest i adenocarcinom från pancreas (kring 50%) men även vissa fall från gyntaktern, ffa Gastriskt adenocarcinom från nedre gyntraktern. (Ref. Kwon DH – 2021)

Tumörer med ursprung i teratom kan ha en differentiering som motsvarar t.ex intestinalt ursprung.

Bibehållen färgning för MMR-proteiner ses oftast (i 35 av 35 fall enligt Bassiouny D – 2018).

**Pseudomyxoma peritonei (PMP) -** Mucinösa ovarialtumörer som uppträder tillsammans med pseudomyxoma peritonei är nästan alltid metastaser från tumörer i gastrointestinal-kanalen, ffa appendix. Detta ses vanligen makroskopiskt, men i annat fall bör hela appendix bäddas, då en liten mucinös appendixtumör tidigt kan penetrera väggen och därmed vara makroskopiskt svårupptäckt. Detta och intestinal fenotyp kan ibland ses i samband med teratom.

**Murala noduli i mucinösa ovarialtumörer:** Noduli i form av avgränsade foci med reaktiv sarkom-liknande växt resp. höggradig malignitet, finns beskrivet vid ffa borderlinetumörer, men även benigna cystor och mucinös cancer. Några mm-10 cm stora, enstaka el. multipla och skarpt avgränsade noduli.

Den **reaktiva** varianten kan vara sarkomlikanande och bestå av stromala reaktiva förändringar med mitoser och jätteceller (CD68+, EMA- och CK- el. mycket fokalt), är skarpt avgränsad och utan kärlinvasion.

**Maligna** varianter är **anaplastisk** cancer med olika histologiska utseenden (rhabdoid, spolcellig och pleomorf), vanligen positiv i panCK och EMA.

**Brennertumörer**

**Brennertumör (ICD-O 9000/0)**

**Klin:** 5 % av de benigna ovarialtumörerna. Stort åldersspann, majoriteten i 40–60 år. Oftast accidentellt upptäckt utom vid stora tumörer. Kan ha hormonellt aktivt stroma och ge symtom på detta vis.

**Makro:** Vanligen unilateral. Fibromliknande, oftast < 2 cm, sällan >10 cm. Solida med gummiaktig konsistens. Grå-vit-gul och välavgränsad. Kan vara förkalkad. Sällan dominerande cystisk. 25 % är associerad med andra tumörtyper, oftast mucinösa.

**Mikro:** Små, ovala-oregelbundna nästen med urotelliknande uppbyggnad och lugn cellbild och omgivande fibromatöst stroma. Nästena kan vara solida eller microcystiska med mucinöst eller eosinofilt material och vara klädda med mucinöst, urotelliknande, cilierat eller kubiskt epitel. Kan ha hyaliniserat eller funktionellt stroma, ibland mer förkalkning. Ses ibland ihop med mucinösa tumörer, ffa cystadenom, och vissa verkar uppstå i anslutning till Walthards nästen och i sällsynta fall till teratom.

**Immun:** Positiv för Cytokeratiner t.ex. CK7, p63, S100p, GATA3, EMA, AR, uroplakin och trombomodulin. CK20 negativ alt. fokalt positiv. WT1, Pax8, ER och PGR är vanligen negativa. P53 wild-type. (Ref. Nucci MR, Parra-Herran C – 2021)

**Genetik**: *MYC*-amplifiering finns rapporterat.

**Borderline Brennertumör (ICD-O 9000/1)**

**Klin:** Mycket ovanlig, patient oftast > 50 år. Pelvin tumör. Unilateral, Begränsad till ovariet.

**Makro:** Ofta stora, cystiska, medel 12 cm. Papillära projektioner in i cystlumen. Solida områden, motsvarande benign Brennertumör ses ofta. I sällsynta fall helt solid.

**Mikro:** Papillär komponent liknande låggradig icke-invasiv urotelial papillär tumör. Sällan höggradig cellatypi. Ofta mucinös metasplasi. Inslag av benign Brennertumör ses ofta. Ökad mitosaktivitet och cytologisk atypi kan ses, men ej invasion. En ovanlig variant är med tättliggande nästen som kan vara stora och slingrande. Invasion med desmoplastiskt stroma motsvarar malign Brenner.

**Immun:** Se Benigna Brennetumörer.

**Genetik:** Förändringar har setts i *CDKN2A*, med förlust av p16, samt mutation i *KRAS* och *PIK3CA*, men inte i *TP53*.

**Prognos:** Benign, lokalrecidiv kan förekomma men är ovanliga.

**Malign Brennertumör (ICD-O 9000/3)**

**Klin:** Mindre än 5% av Brennertumörerna. Över 50 år. Buktumör, ev. buksmärta. Vaginal blödning.

**Makro:** Mer än 80% är Stadium I, ibland bilaterala. Medianstorlek 10 cm. Solid eller cystisk med murala noduli.

**Mikro:** Oregelbundna områden med bild liknande malign urotelial cancer, ibland fokal skivepiteldifferentiering. Flerskiktat epitel liknande invasiv urotelial cancer med hyperkromasi och pleomorfism, tät eosinofil cytoplasma samt mycket mitoser.

I typiska fall ses även en komponent med benign Brennertumör. Invasion kan vara svårupptäckt i den täta fibromatösa bakgrunden, desmoplastisk stromareaktion oregelbunden förgrening eller konfluerande nästen kan vara ledtrådar. Mucinösa körtlar och (sällsynt) mucinöst adenocarcinom kan ses.

Malign Brennertumör får betraktas som konsultdiagnos för rutinerade subspecialister.

**Immun:** Se Benigna Brennetumörer.

**Genetik:** (Enl. WHO 2020)*PIK3CA*-mutationer (exon 9) och *MDM2* amplifiering har påvisats, men inte mutationer i *TERT* promotern eller *TP53*. Ytterligare mutationer är noterade (Lin DI – 2021 Pfarr N – 2017)

**Diff:** Serös eller endometrioid cancer med urotel-liknande växtsätt. Svår att differentiera mot urotelial cancer (se ang. genetik ovan).

**Prognos:** Stadium Ia har en sjukdomsspecifik 5-års överlevnad på 94,5%. Vid extraovariell spridning sjunker detta till 51,3%.

**Adenomatoid tumör (ICD-O 9054/0)**

**Klin:** Ses oftast i tuban. Upp till 1-2 cm, ligger under serosan.

**Mikro:** Multipla anastomoserande körtelliknande hålrum och tubuli av varierande storlek med platt-kubiskt epitel. Minimal atypi, få mitoser. Kan även likna signetringceller eller solid växt.

**Immun**: Positiv för keratiner (AE1/3, CK7 m.fl) och mesotelial markörer (calretinin, CK5/6, D2-40/podoplanin, WT1, HMBE1 och trombomodulin). (Ref. Terada T – 2012)

**Prognos:** Benigna.

**Diff:** Kan imitera signetringstumör och lipoleiomyom.

**Övriga tumörtyper**

**Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3)**

**Klin:** Ovanlig tumörtyp, ca 0,5% av ovarialcancerfallen. Median 53 år. Upptäcks oftast vid högt stadium.

**Makro:** Solida med utbredda nekroser,

**Mikro:** Växer i solida förband, ofta med utbredda nekroser. Tumörcellerna har ofta en monoton bild med låg kohesivitet, runda-spolformade, dyskohesiva och sparsam cytoplasma, samt rhabdoida och spolformade celler. Många mitoser. Infiltrerar i enstaka, i förband eller kluster. Tumörinfiltrerande lymfocyter är förekomma rikligt, och myxoitt stroma kan ses. I dedifferentierade tumörer kan både endometrioid och serös adenocarcinomkomponent ses.

**Immun:** Fokal positivitet i EMA, panCK och CK18 kan ses. Vanligen negativitet för ER, PGR, E-cadherin. Positivitet för CD138 kan uttryckas. Förlust av SMARC4A (BRG1), SMARC2A (BRM), SMARCB1 (Ini1) och ARID1A samt MMR är vanligt. Vanligen p53 wild-type. CD138 kan vara uttryckt.

Önkvärd vid diagnos är påvisad dMMR och/eller inaktivering av SWI/SNF chromation remodelling (*ARID1/2* och *SMARCA4/A2/B1*) som är karaktäristiskt, men dock varken sensitivt eller specifikt för diagnos.

**Genetik:** Ungefär1/3 har bristande mismatch-repair samt inaktiviering av SWI/SNF chromation remodelling (*ARID1/2* och *SMARCA4/A2/B1*) är vanligt. I övrigt, se WHOs kapitel om motsvarande tumörtyp i endometriet.

**Differentialdiagnoser:** Small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type, som har förlust av *SMARCA4/BRG1* samt WT1-positivitet oftare än odifferentierad cancer. Småcellig neuroendokrin cancer, som brukar visa mer moulding och mindre dyskohesion, samt starkt uttryck av synaptofysin och Chromogranin A, (jämfört med odifferentierad cancer som ofta är fokalt positiv), dessutom ses förlust av RB1 och, ffa i nedre gyntrakten, en HPV-association. Lymfom, endometriestromasarkom och rhabdomyosarkom.

**Prognos:** Högaggressiva som ofta diagnostiseras vi ett högt stadium. Medianöverlevnaden har i en serie visats vara 9 månader.

**Carcinosarkom (ICD-O 8980/3)** (Malign Müllersk blandtumör)

**Klin:** Ca 2 % av ovarialmaligniteterna. Vanligen > 60 år. Epitelialt ursprung med de-differentiering med liknande *TP53-*förändringar i både den epiteliala och sarkomatösa delen, samt metastaser som ofta ses i form av adenocarcinom, vanligen HGSC.

**Makro:** Medelstorlek 14 cm, huvudsakligen solid med utbredd blödning och nekros.

**Mikro:** Bifasisk tumör med blandning av höggradigt seröst adenocarcinom och höggradig sarkomatös växt, ev. med heterologa inslag som rhabdomyosarkom eller chondro- eller osteosarkom.

**Immun:** Höggradig serös cancer brukar gå med WT1, p53 och Pax8-positivitet. Heterologa komponenter kan vara positiva för skelettmuskelmarkörer (ex. MyoD1) och broskmarkör (S100).

**Genetik:** Liknande förändringar som motsvarande tumör i uterus. Deletion av *TP53* och *MBD3* liksom amplifiering av *PIK3CA, CCNE1, TERT* och *MYC*, m.fl förändringar.

**Prognos:** Medianöverlevnad < 24 månader och 5-års-överlevnad 15-30%, vilket är sämre än HGSC Optimal kirurgisk tumörreduktion är den viktigaste faktorn vid spridd tumör. Närvaron av sarkomatös tumör extraovariellt är diskuterat som en dålig prognos. *BRCA1/2*-mutation kan ses.

**Wolffsk tumör, Femal Adnexal Tumor of probable Wolffian origin (FATWO) OCD-O 9110/1)**

Inkl.. Blaustein Ed 7, WHO 2020

**Klin**: Ovanlig. Oftast i lig. latum, mesosalpinx, ovarialhilus, tubarväggen, 20% i ovariet. 18–83 år, medel 42-43 år, och 60% hittas ”en passent”.

**Makro:** Vanligen unilateral, 0,8-6-25 cm, solid-cystisk, lobulerad, fast, gummiaktig eller sönderfallande. Grå-gul-beige. Cystor och förkalkningar kan ses. Ligger oftast i lig. Latum, mesosalpinx eller i hilus, nära rete ovarii.

**Mikro**: Varierande Liknar andra mesonefriska tumörer. Välavgränsad med 1) diffus eller solid växt av spolformade celler, 2) tubuli av olika storlek och form, varierande cylinderformade och kubiska celler., 3) retiform (sålliknande) 4) multicystiskt med enkelradigt kubiskt epitel. I tubulära lumen och kring såll-liknande områden ses ofta eosinofilt, kolloidliknande material. Cellerna är platta, kubiska eller spolformade och har sparsam cytoplasma. Oftast lugn kärnbild och lågt mitosindex <3 mitoser/10 Hpf, ibland mer

Varierande stroma från fingrenat till stora områden ned hyalinisering och ibland kalk.

**Immun:**

Positiva- PanCK (AE1/3, cam5.2), Vimentin, CD10 och AR.

Oftast positiva, ev. fokalt: CK7, Inhibin, Calretinin, FOXL2 och WT1.

Ibland positiva GATA3, CD117/c-kit

Negativa: Pax8, EMA, ER, PGR, SF1

**Prognos:** Vanligen god efter kirurgi, mindre vanligt med recidiv/metastas hos 1/5 och letalt förlopp.

**Differentialdiagnos**: Mesonephric-like carcinoma, endometrioid cancer, könssträng-stromatumörer STK11 adenxtumör som ofta är associerad med PJS. (Ref. Bennett JA – 2021)

**Mesonephric-like adenocarcinomas (9111/3)**

**Klin:** Majoriteten ses hos postmenopausala kvinnor 33-82 år.

**Makro:** Vanligen unilateral av varierande storlek 4-32 cm, oftast < 10 cm. Solid, eller blandad solid och cystisk, med grå-vit-beige snittyta.

**Mikro**: Mycket lik mesonefrisk cancer, med tubulära, glandulära (psudoendometrioida) duktala (med slitsformade angulära körtlar), papillär och solid växt. Eosinofilt kolloid-material kan ses i lumen, men inte associerad med mesonefriska gångrester. Tättliggande kärnor, täta eller vesikulära, med obetydlig nukleol, uniforma men atypiska. Mitoser. Ibland klar cytoplasma och hob-nail formationer kan förekomma. Ofta associerad med endometrios i ovariet

Ingen mucinös- eller skivepitelmetaplasi och ingen precursorvävnad (intraepitelal cancer eller atypisk hyperplasi(borderline).

**Immun:** Vanligen positiva - GATA3, TTF1,Pax8, CK7 samt CD10 luminalt.

WT1, ER och PR negativa.

P53 wild-type

**Mol Pat:** Tillhör ”copy number-low” gruppen. Vanligaste onkogenerna är KRAS och NRAS.

**Diff:** Ffa Wolffs tumör (FATWO), endometrioid, klarcellig och serös cancer.

**Prognos:** Metasteserar ofta, 5-års överlevnad ca 70%

**Neuroendokrina tumörer**

**Neuroendokrin småcellig cancer, pulmonell typ (ScNEC, ICD-O 8041/3)**

Resp.

**Storcellig (icke småcellig) neuroendokrin cancer (LcNEC, OCD-O 8013/3)**

Sällsynta i denna lokal, för beskrivning och utredning hänvisas till cervixdokumentet, alternativ endokrin- eller gastrointestinalt KVAST-dokument.

**Mesoteliom (ICD-O 9050/3)**

Kan vara ass. med asbestexponering. 16–63 år, median 52 år, ofta bilaterala, solida, varierande storlek. Kan vara helt av epitelial typ med papillära, tubulära och solida strukturer, eller bifasisk med mesenkymalt inslag. Oftast kubiska celler med måttlig eosinofil cytoplasma. Måttlig kärnatypi och relativt låg proliferation. Vanligen positiva för calretinin, CK5/6, WT1, HMBE1, thrombomodulin, D2-40, BAP1 och ibland caldesmon. Vanligen negativ för BerEP4, MOC31, B72.3, LeuM1och ER.

**Peritoneal gliomatos**

Gliavävnad i peritoneum, ses vanligen i samband med ovarialteratom, ffa omogna, ibland vid ventriculoperitoneal shunt och har en utmärkt prognos.

VIII. Information i remissens svarsdel

PAD-svar

**Preparat**: Ovarier höger, vänster, uterus, oment, lymfkörtlar, appendix, peritoneala px m m.

**Tumör:** Utseende samt mått, ffa längsta tumördiameter.

**Tumörlokalisation:** Höger/ vänster/bilateralt i ovarium och/eller tuba.

**Kapselengagemang:** Genomväxt av ovarial/tumörkapseln och/eller ytväxt på peritonealytan eller ej.

**Histopatologisk typ:** Höggradig serös, endometrioid, mucinös, låggradig serös, klarcellig m.m. Simultan endometrios som tumörursprung?

**Differentieringsgrad:** Enligt WHO graderas endometrioida adenocarcinom som endometrietumörer (enl. FIGO/hög- vs låggradig). Övriga typer graderas ej.

**Tumör på peritonealytor eller andra organ:** Implantat (vid låggradig serös tumör alt. seromucinös borderlinetumör) resp. metastaser för övrig tumörspridning.

**Spridning till lymfkörtlar:** Antal resp. antal med metastas per lgl-station.

Är någon metastas >10 mm i största omfång

Vid simultan tumörförekomst i tuba, ovarium, uterus, peritoneum – Ursprung? Spridning eller simultana tumörer?

**Diagnos:**

Tumörtyp, (sannolik) ursprungslokal, engagerade resp. oengagerade organ/lokaler.

Antal lymfkörtlar/sentinel nodes med/utan metastas.

IX. Administrativt

**a. SNOMED-koder**

Vi hänvisar till de ICD-O koder som publicerats i WHO 2020. I avvaktan på en nationell samordning inom detta område rekommenderas de olika klinikerna anpassa sina kodningssystem efter denna uppdaterade diagnosrutin.

Topografikoder enl. SNOMED

T 80000 Vulva

T 81000 Vagina

T 82000 Uterus (alltid vid hysterektomipreparat)

T 83000 Portio, cervix

T 84000 Endometrium (vid biospsier, skrap m.m.)

T 85000 Myometrium (ex. vid lokal resektion av myom, adenomyos m.m.)

T 86000 Tuba

T 87000 Ovarium

T 63850 Oment

T 08000 Lymfkörtlar (alt.T 08600 pelvina lgl m.m.)

TY 4100 Region buk

TY 4220 Region navel

TY 4500 Peritoneum

TY 4600 Retroperitoneum

Koder för epiteliala tumörer i - ovarier, tubor, peritoneum och uterina ligament

enl. WHO 2020, samt några ytterligare tumörer.

Tumörtyp ICD-O kod

Seröst cystadenom 8441/0

Seröst adenofibrom 9014/0

Seröst ytpapillom 8461/0

Serös borderlinetumör (sBOT) 8442/1

Serös borderlinetumör, mikropapillär typ 8460/2

Låggradig serös cancer 8460/3

Serös intraepitelial cancer (STIC) 8441/2

Höggradig serös cancer 8461/3

Mucinöst cystadenom 8470/0

Mucinöst adenofibrom 9015/0

Mucinös borderlinetumör 8472/1

Mucinös cancer 8480/3

Endometrioitt cystadenom 8380/0

Endometrioitt adenofibrom 8381/0

Endometrioid borderlinetumör 8380/1

Endometrioid cancer 8380/3

Klarcelligt cystadenom 8443/0

Klarcelligt adenofibrom 8313/0

Klarcellig borderlinetumör 8313/1

Klarcellscancer 8310/3

Brennertumör 9000/0

Brennertumör, bordeline 9000/1

Brennertumör, malign 9000/3

Seromucinöst cystadenom 8474/0

Seromucinöst cystadenofibrom 9014/0

Seromucinös borderlinetumör 8474/1

Blandade tumörer 8323/3

Odifferentierad cancer 8020/3

Dedifferentierad cancer 8020/3

Carcinosarkom 8980/3

Mesonefrisk-liknande cancer 9111/3

Peritoneal inklusionscysta 9055/0

Adenomatoid tumör 9054/0

Hög differentierad papillärt mesoteliom 9052/0

Malignt mesoteliom 9050/3

Wolffsk tumör (FATWO) 9110/1

Adenoidcystisk cancer 8200/3

Papillärt cystadenom 8450/0

Solid pseudopapillär tumör 8452/1

Tumör i rete ovarii, adenom 9110/0

Tumör i rete ovarii, adenocarcinom 9110/3

Småcellig cancer, pulmonell typ 8041/3

Wilms tumör 8960/3

Paragangliom 8693/1

Ependymom 9391/3

**b. Kvalitetsindikatorer:**

KVAST-rekommendation på kvalitetsindikator för internt kvalitetsarbete för Ovarium T87 och Tuba T86

Höggradig Serös Cancer (60–70%)

Endometrioid cancer (10–12 %)

Låggradig Serös cancer (<5–6 %)

Klarcellscancer (8–12 %)

Mucinös cancer (3–8%)

Övriga siffror:

Carcinosarkom 2–5%.

Adenocarcinom - används endast i undantagsfall.

**c. Stadieindelning enl. FIGO**

**Ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer, 2013**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Stadium I Tumören är begränsad till ovarium/ovarier eller tuba/tubor**

 IA Tumören är begränsad till ena ovariet med intakt kapsel eller en tuba. Ingen tumörväxt på ovariets eller tubans yta. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.

IB Tumören är begränsad till båda ovarierna med intakta kapslar eller båda

 tuborna. Ingen tumörväxt på ovariernas eller tubornas ytor. Inga maligna celler

 i ascites eller buksköljvätska.

ICTumören begränsad till ena eller båda ovarier eller tubor, med någondera av

 följande:

 IC1 Tumörruptur under operationen

 IC2 Kapselruptur innan kirurgi eller tumörväxt på ovarial eller tubarytan

 IC3 Maligna celler i ascites eller buksköljvätska

**Stadium II Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna med utbredning i bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer**

IIA Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor

 och/eller ovarier

IIB Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader

**Stadium III Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna eller är en primär peritonealcancer, med cytologiskt eller histologiskt verifierad spridning till peritoneum utanför bäckenet och/eller metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar**

IIIA1 Enbart cytologiskt eller histologiskt verifierade retroperitoneala lymfkörtelmetastaser

 IIIA1 (i) Alla metastaser ≤ 10 mm i största omfång

 IIIA1(ii) Någon metastas >10 mm i största omfång

IIIA2 Mikroskopiska extrapelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser

IIIB Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser ≤2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser

IIIC Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser >2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser. Inkluderar tumörengagemang av lever och mjältkapslar utan parenkymengagemang av något av dessa organ.

**Stadium IV Fjärrmetastaser exkluderande peritonealmetastaser.**

 IVA Pleuravätska med cytologiskt verifierade maligna celler

 IVB Parenkymmetastaser och/eller metastaser till organ utanför bukhålan (inkluderande inguinala lymfkörtelmetastaser och lymfkörtelmetastaser utanför bukhålan)

Stadium I kan inte anges för peritonealcancer. Substadium måste anges för samtliga stadier inklusive stadium IC och stadium IIIA1. Om stadium inte kan anges p.g.a. saknade uppgifter anges stadium X. Om substadium av samma skäl inte kan anges används IX, ICX, IIX, IIIA1X eller IVX. Detta skall endast ske i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

X. Övrigt

**a. KVAST-gruppens medlemmar**

Sammankallande för KVASTgruppen: Annika Patthey, Klinisk patologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Redaktörer för dokumentet:

Anna Måsbäck, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Universitetssjukhuset Lund

Malin Båtsman Klinisk patologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Sofia Westbom-Fremer, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Universitetssjukhuset Lund

Övriga medverkande:

Angeliki Papagiannopoulou, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Claudia Mateoiu, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Diana Taslica, Klinisk Patologi, Länssjukhuset Gävle-Sandviken

Övriga medlemmar i Gyn-KVASTgruppen 2023:

Josefin Severin-Karlsson, Klinisk patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Sandra Wessman, Klinisk patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

Henrik Edvardsson, Klinisk patologi, Centralsjukhuset, Karlstad

Eva Lundin, Klinisk patologi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Rebekka Runarsdottir, Klinisk Patologi, Karolinska universitetssjukhuset Solna

Rasa Andriuskeviciene, Klinisk patologi, Sunderby sjukhus, Luleå

**b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet**

Detta dokument är godkänt av Svensk förening för patologi, xxxx 2023

Tidigare versioner: 2012, 2015 och 2019.

**c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)**

[Nationellt vårdprogram för äggstockscancer med epitelial histologi (cancercentrum.se)](https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstockscancer/nationellt-vardprogram-aggstockscancer.pdf)

**d. Multidisciplinär konferens (MDK), eftergranskning, konsultationer, referenspatolog**

Eftergranskning är önskvärt i de fall diagnosen orsakar vidare utredning och behandling. Ffa bör fall prioriteras om de är ovanliga (t.ex. köncells- och könstromacellstumörer) eller om svårvärderade gränsdragningar (ex. borderlinetumörer) är avgörande för behandling.

Eftergranskningar bör göras av s.k. ”referenspatolog”. Vid oklarheter rörande orientering el. liknande är det klokt att i första hand kontakta den patolog som primärt hanterat preparatet.

Referenspatolog innebär att vederbörande i åtminstone 50 % av sin arbetstid vid 100% tjänstgöringsgrad jobbar med gynekologisk patologi, deltar i kurser i gynekologisk patologi, minst en kurs/konferens per år, samt att personen deltar i MDK (multidisciplinär konferens). Vederbörande patolog bör arbeta på universitetsklinik.

**e. SVF (Standardiserat Vårdförlopp) för äggstockscancer**

Se - <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardforlopp-aggstock/>

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande fynd:

* RMI ≥ 200 (samlad bedömning av undersökning och CA 125)
* fynd vid vaginalt ultraljud talande för cancer med ursprung i adnex eller peritoneum
* bilddiagnostiskt fynd som ger misstanke om avancerad gynekologisk cancer (t.ex. carcinos, ascites)
* histopatologiskt eller cytologiskt fynd talande för cancer med gynekologiskt ursprung.

Efter detta är ledtiden till star av behandling 22-24 dagar, och då skall diagnosen vara klar och allt förberett för behandlingsstart (kirurgi alt. läkemedels/cytostatikabehandling).

XI. Referenser

**Artiklar:**

1. **Al-Hussaini M**, Stockman, Foster H et al. WT-1 assists in distinguishing ovarian from uterine serous carcinoma and in distinguishing between serous and endometrioid ovarian carcinoma. Histopathol **2004**;44:109-115. PMID. 14764054
2. **Bass** BP, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. Arch Pathol Lab Med. **2014** Nov;138(11):1520-30. PMID: 25357115
3. **Bassiouny** D, Ismiil, N, Dube V et al. Comprehensive clinicopathologic and updated immunohistochemical characterization of primary ovarian mucinous carcinoma. Int J Surg Pathol **2018**;16(4):306-17. PMID: 29338553
4. **Bell DA,** Scully RE. Benigna and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. Cancer **1985**;56:2922-31 PMID: 4052962
5. **Bennett JA,** Young RH, Howitt BE et al. A distinctive (usualla paratubal) neoplasm ofta associated with Pautz-Jeghers syndrome and characterized by STK11 alterations (STK11 adnexal tumor). A report of 22 cases, Am J Surg Pathol **2021**;45:1061-1074 PMID: 33534223
6. **Bige O**, Demir A, Saygill U et al. Frozen section diagnoses in 578 ovarian tumors made by pathologists with and without expertise on gynecologic pathology. Gynecol Oncol **2011**;123(1):43-6 PMID: 21767870
7. **Colombo N,** Sessa C, Du Bois A et al ESOM-ESGO consensus conference recommandationes on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. Int J Gynecol Caner,**2019**;29:728–760) PMID: 26634381
8. **Doig T and Monaghan H**. Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. Int J Cancer **2006**;16:36-40, PMID:16445607
9. **Dundr P**, Singh N, Nozickova B et al.Primary mucinous ovarian tumors vs. ovarian metastases from gastrointestinal tract, pancreas and biliary tree: a review of current problematics. Diagn Pathol **2021**;16:20 PMID: 33706757
10. **Escobar J**, Klimowicz AC, Dean M et al Quantification of ER/PGR expression in ovarian low-grade carcinoma. Gynecol Oncol **2013**;128:371-76, PMID: 23103384
11. **Fedda** FA, Euscher ED, Ramalingam P et al. Prophylactic Risk-reducing Hysterectomies and Bilateral Salpingo-oophorectomies in Patients With Lynch Syndrome: A Clinicopathologic Study of 29 Cases and Review of the Literature, Int J Gynecol Pathol **2020**;39(4):313-320, PMID 31851061
12. **Grabowski JP,** Harter P, Heitz F et al.Operability and chemotherapy responsiveness in advanced low-grade serous ovarian cancer. An analysis of the AGO Study Group metadatabase Gynecol Oncol **2016**;140:457-62, PMID:26807488
13. **Gwin K**, Wilcox R, Montag A. Insights into selected genetic disaease affecting the female reproductive tract and their implication for pathologic evaluation of gynecologic specimens. Arch Patol Lab Med **2009**;133:1041-1052, PMID: 19642731.
14. **Han G**, Gilks CB, Leung S et al. Mixed ovarian epithelial carcinoma with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma. Am J Surg Pathol **2008**;32:955-64, PMID 18460981
15. **Heatley** MK. A systematic review of papers examining the use of intraoperative frozen section in predicting the final diagnosis of ovarian lesions. Int J Gynecol Pathol **2012**;31(2):111-5, PMID: 22317865
16. **Kommoss F,** Faruqi A, Gilks B et al. Uterine serous carcinomas frequently metastasize to the fallopian tube and can mimic serous tubal intraepithelial carcinoma. Am J Surg Pathol **2017**;41:161, PMID 27776011.
17. **Köbel M** et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. Am J Surg Pathol. **2009** Jan;33(1):14-21
18. **Köbel M**, Piskorz AM, Lee S et al. Optimized p53 immunochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. J Path Clin Res **2016**;2:247, PMID: 27840695.
19. **Köbel M**, Ronnett BM, Singh N et al. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial earcinomas: Toward increased reproducibility. Int J Gynecol Pathol **2019**;38:S123–S131, PMID: 29517499
20. **Kwon DH,** Malpica A, Zaleski M et al. Immunohistochemical loss of DPC4 in tumors with mucinous differentiation arising in or involving the gynecological tract. Int J Gynecol Pathol **2021;**40:523-32, PMID: 33405429
21. **Lin DI,** Killian JK, Venstrom JM et al Recurrent urothelial carcinoma-like FGFR3 genomic alterations in malignant Brenner tumors of the ovary. Mod Pathol **2021**;34:983-93. PMID 33077920
22. **Malpica A**, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. Am J Surg Pathol **2004**;28:496–504, 15087669
23. **Malpica** A, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. Am J Surg Pathol **2007**;31:1168–1174, PMID: 17667538
24. **Matias-Guiu X,** Stewart CJR. Endometriosis associated neoplasia. Pathol **2018**;50(2):190-204, PMID: 29241974
25. **McCluggage WG,** van der Vijver K.SATB2 is Consistently Expressed in Squamous Morules Associated With Endometrioid Proliferative Lesions and in the Stroma of Atypical Polypoid Adenomyoma Int J Gynecol Pathol **2019**;38:397-403 PMID: 30085940
26. **Mentrikoski MJ,** Wendroth S, Wick MR. Immunohistochemical distinction of renal cell carcinoma from other carcinomas with clear-cell histomorphology: Utility of CD10 and CA-125 in addition to PAX-2, PAX-8, RCCma, and Adipophilin. Appl Immunohistochem Mol Morphol **2014**;22:635–641, PMID: 25279712
27. **Nebgen DR**, Huteau J, Holman LL et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA ½ mutations. Gynecol Oncol **2018;**150(1):79-84. PMID: 29735278
28. **Niemann TH**, Yilmaz AG, Marsh Jr WL, Lucas JG.: A half node or a whole node. A comparison of methods for submitting lymph nodes. Am.J Clin Pathol **1998;**109:571-576, PMID: 9576575
29. **Oliver Perez MR**, Magrina J, Garcia AT et al. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade sesrous epithelial carcinoma: A reappraisal Surg Oncol **2015;**24:335 PMID: 26690823
30. . **Pfarr N**, Darb-Esfahani S, Leichsenring J et al. Mutational profiles of Brenner tumors show distinctive features uncoupling urothelial carcinoma and ovarian carcinoma with transitional cell histology. Genes Chromos Cancer **2017**;56:758-66, PMID: 28639280
31. **Rabban JT,** Zaloudek CJ A practical approach to immuohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex-cord-stromal tumours. Histopathol **2013**;62:71-88, PMID: 23240671
32. **Ricci F,** Affatato R, Carrassa L et al. Recent insights into mucinous ovarian carcinoma. **Int J Mol Sci 2018**;19:1569, PMID: 29795040
33. **Ratnavelu NE**, Brown AP, Mallett S, et al Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. Cochrane Database Syst Rev **2016** Mar 1;3, PMID: 26930463
34. **Seidman JD**, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol **2000**;31:539-557, PMID: 10836293
35. **Sieh W**, Köbel M, Longacre TA et al. Hormone receptor expression and ovarian cancer survival: an ovarian tumor tissue analysis consortium study. Lancet oncol **2013**;14:853-62, PMID: 23845225
36. **Singh N**, McCluggage WG, Gilks CB. High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. Histopathol **2017**;71(3):339-356, PMID: 28477361
37. **Stewart CJR**, Crum CP, McGluggage WG et al. Guidelines to aid in the distinction of endometrial and endocervical carcinomas, and the distinction of independent primary carcinomas of the endometrium and adnexa from metastatic spread between these and other sites. Int J Gynecol Pathol **2019**;38:S75-92, 30550485
38. **Strickland S**, Wasserman JK, Giassi A et al. Immunohistochemistry in the Diagnosis of Mucinous Neoplasms Involving the Ovary: The Added Value of SATB2 and Biomarker Discovery Through Protein Expression Database MiningInt J Gynecol Pathol **2016**;35(3):191-208, PMID: 26535987
39. **Taylor J,** McCluggage GW. Ovarian seromucinous carcinoma. Report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. Am J Surg Pathol **2015**;39:983-92, PMID: 25723110
40. **Terada T.** An immunohistochemical study of adenomatoid tumors of the uterus and fallopiana tube. Appl Immunohistochem Mol Morph **2012**;20:173-6 PMID: 22553816
41. **Usubütün A** et al. Omentectomy for gynecologic cancer. How much sampling is adequate form microscopic examination. Arch Patol Lab Med **2007**;131:1578-81, PMID: 17922596
42. **Vang R**, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol **2009**;16:267–282, PMID: 19700937.¨
43. **Zhao C**, Wu L S-F, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. J Cancer **2011**;2:94, PMID: 21479128

Standardverk, böcker:

1. **WHO** Classification of tumours, 5th Edition, Female Genital Tumors, Volume 4 International Agency for Research on Cancer (IARC) Publications **2020,** ISBN 978-92-832-4504-9
2. **AFIP** atlases of tumor and non-tumor pathology. Series 5, no16 Tumors of the ovary and fallopian tube, Carlson JW, Gilks CB, Soslow RA eds. ARP Press, Arlington Virginia **2023**, ISBN 978-1-933477-28-2
3. **WHO** Classification of tumours, of Female Reproductiva organs 4th ed.International Agency for Research on Cancer (IARC) Publications **2014,** ISBN 978-92-832-2435-8
4. **Kurman RJ**, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.): **Blaustein’s** Pathology of the Female Genital Tract. 7th edition. Springer Verlag, **2019** ISBN: 978-3-319-46334-9
5. **Nucci MR, Parra-Herran C (eds.):** Gynecologic pathology 2nd edition. Elsevier **2021**, ISBN 978-0-323-35909-2

**Appendix**

**-**