

KVAST-dokument för epitelial tumörer i ovarium, tuba uterina, peritoneum och de uterina ligamenten.

Förkortningar

CCC	Klarcellscancer
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
sBOT	serös Borderlinetumör
STIC	Serös Tubar Intraepitelial Cancer
WHO	World Health Organisation

I. Innehållsförteckning

Klinisk bakgrundsinformation s. 1
Anvisningar för provtagarens hantering av provet s. 2
Anamnestisk remissinformation s. 3
Utskärningsanvisningar s. 4
Analyser s. 5
Information i remissens svarsdelen s. 6
Rekommenderade klassifikationssystem (inkl. diagnostik) s. 6
Administration (inkl. kodning och kvalitetsmätning) s. 24
Övrigt (inkl. referenser) s. 26

II. Klinisk bakgrundsinformation

De 5 vanligaste typerna av epitelial tubo-ovarial cancer är:

- Höggradig Serös cancer (HgSC)
- Endometrioid cancer (EC)
- Klarcellscancer (CCC)
- Låggradig serös cancer (LgSC)
- Mucinös cancer (MC)

Epiteliala tubo-ovarialtumörer sorteras i vissa sammanhang i två grupper kallade Typ I och Typ II tumörer, med hänsyn till etiologi, biologi (bl.a. efter genmutationer) och klinik. Typ I tumörer utgör ca 20 % och är oftast, långsamt växande, stadium 1 vid diagnostillfället, bärare av genetiska förändringar som B-RAF/K-RAS, PTEN och CTNNB1 mutationer i 30-50%, men sällan p53 mutationer. Histologiska motsvarigheter är: LgSC, EC samt Brennertumörer. CCC räknas ofta hit då de har liknande genetisk profil och är associerade med endometrios, trots mer malignt förlopp.

Typ II tumörer är lågt differentierade, och snabbt växande. Till dessa hör HGSC, carcinosarcom och odifferentierad ovarialcancer. Dessa aggressiva tumörer uppvisar till stor del mutant P53.

Blandad tumörtyp (Mixed carcinoma) innehåller fler tumörtyper motsvarande $\geq 10\%$ av epitelet, och kodas detta lämpligen som "Blandat adenocarcinom" och/eller med kod för de olika involverade tumörtyperna.

Tumörstadium vid diagnostillfället är den enskilt viktigaste prognostiska faktorn för tubo-ovarialcancer.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enl. lokala instruktioner. I övrigt skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering skall formaldehydmängden vara minst 10 ggr preparatmängden, helst 20 ggr. Kylförvaring är en fördel, det fördröjer nedbrytningen av materialet avsevärt, och 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 ev. nedfrysning för specialanalyser, skall transporteras snabbt för optimal kvalitet. För bäst bevarande 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 ofta skiljer sig från slutdiagnosen, framför allt vid differentiering mellan borderlinetumör vs. benigna resp. invasiva epiteliåla tumörer, samt vid differentialdiagnostik av klarcelliga och mucinösa tumörer. (Ref. Heatley MK - 2012, Ratnavelu NE - 2016)

Bäst bedömningen av fryssnittat material på gynekologiska tumörer gör en diagnostiker med stor erfarenhet av gynekologisk patologi, ffa när det gäller borderlinetumörer. (Ref. Bige O - 2011)

Biopsier, Mellannålsbiopsier

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

Buuskölvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat

Den uttappade vätskan skakas om ordentligt, så att bottensatsen slammas upp innan vätskan hålls 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

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 möjlighet till felsökning är det anledning att notera båda dessa tider på remissen.

Vid riklig tumörmängd finns det möjlighet för kirurgen att under operation tillvarata en bit färsk vävnad för infrysning. I dessa fall kan en intilliggande bit fixeras i formalin som referensmaterial för att verifiera tumörförekomst i det frusna provet.

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.

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 svårhanterlig 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, PCR m.m.) redan innan preparatet når patologen

Ett alternativt sätt är 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. immunhistokemisk 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 relevanta blodprovs-, PAD- och RTG-fynd (Ex. CA125, CEA, CA19-9, tidigare maligniteter eller gynoperationer)
- 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 analys.

V. Utskärningsanvisningar

Allmänt

Materialet som processas bör vara fixerat i sammantaget 24-36 timmar i 4-6 % buffrad formaldehyd motsvarande 8-10 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. Från tuborna skall hela fimbrialdelen bäddas, eftersom tumör oftast uppstår i den delen, samt en uterusnära skiva, för identifiering av ev. tumörspridning mellan tuba och uterus.

Enl ESMO-ESGO konsensus (European Society for Medical Oncology, resp. European Society of Gynaecologic Oncology) skall höggradig serös cancer som engagerar tubans slemhinna i första hand räknas som primärt i tuba. (Colombo N - 2019). Om tuban är makroskopiskt fri från tumör skall ovariellt eller peritonealt ursprung övervägas, och ev. kan hela tuban bäddas. Vid profylaktisk kirurgi pga ärftlig tubo-ovarialcancer skall hela tuban bäddas i 2-3 mm tjocka skivor eftersom ockult cancer ses hos relativt många BRCA-bärare. (Medeiros – 2006, Rabban – 2009, Gwin – 2009)

Ovarium

Tumör uppstår ofta i anslutning till cystor, uni- eller multiloculära. Tag minst tre bitar från cystväggen.

Ange mått på misstänkta tumörområden.

Viktigt är att ta bitar från misstänkta områden på ytan, resp. kapselruptur (vilket kan bero på tumör genomväxt av kapseln). Tuschmarkeringar här underlättar orienteringen vid mikroskopi. I stora tumörer, och framför allt om gränsdragningsproblematik föreligger (ex borderline-tumörer och mucinösa tumörer), rekommenderas 1-2 bitar per cm, enligt den största diametern. Tumörvolymen växer exponentiellt med diametern, varför det högre antalet bitar rekommenderas vid stora tumörer (över 10 cm i diameter) (Kurman – 2011).

Ffa vid endometrioid, klarcellig, och seromucinös typ ses vanligen ursprung i endometriosis, och dessa tumörer kan därför även uppstå utanför både ovariet och tuban.

Vid gränsdragningsproblematik benignt vs borderline vs cancer eller blandad tumörtyp skall man ta hänsyn till den ev. överrepresentation från makroskopiskt avvikande områden som kan uppstå pga mer extensiv provtagning från dessa.

Vid profylaktisk kirurgi pga ärftlig tubo-ovarialcancer skall hela ovariet bäddas i 2-3 mm tjocka skivor tvärs emot den longitudinella axeln (Gwin – 2009)

Oment

Vid benigna tumörer, alt. 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 and Monaghan - 2006). Från omentbiopsi bäddas 2 bitar.

Lymkörtlar

Minst halva körteln skall bäddas, och uppdelat så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per station kan redovisas. Små körtlar bäddas hela. (Ref. Niemann – 1998)
Vid sentinel nodes skivas och bäddas hela körteln enl. lokala rekommendationer.

Appendix

Vid misstänkt ovarialcancer, ffa vid spridda mucinösa tumörer skall appendix extirperas. Hela appendix bör bäddas vid mucinös ovarialtumör, ffa vid tecken till metastas som bilaterala tumörer eller pseudomyxoma peritonei eller annan tumörspridning i bukhålan.

Peritoneala px

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

Vätskor

Buuskölvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat kan analyseras som vätskebaserad cytologi, alt. som utstryk ev. efter filtrering/centrifugering. Inför ev. immunfärgning, om histologiskt material inte föreligger, är det ofta en fördel med paraffininbäddning av materialet (t.ex. pellet el. cellblock) för att kunna använda standardiserade metoder för immunhistokemisk färgning, och därmed säkrare kunna särskilja 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.

Mer **detaljerad beskrivning av immunhistokemiskt utfall finns i Kap. VIII** i anslutning till beskrivning av de olika tumörtyperna. Ur WHO 2014:

Typ/Positiv	Pax8	WT1	ER	PGR	p53-aberrant
LgSC	100%	100%	96%	50%	0%
HgSC	98%	92%	80%	30%	93%
MC	50-60%*	0%	6%	0%	50%
EC	84%	4%	86%	72%	11%
CCC	99%	0%	13%	6%	12%

Metastaser till ovariet skall ffa övervägas vid:

Liten tumörstorlek (<10-12 cm)

Bilaterala tumörer

Nodulärt växtsätt

Tumör på ovarialytan eller i ytliga ovarialcortex

Infiltrativ växt med stromal desmoplasi

Engagemang av hilus eller lymfovaskulär tumörväxt

Signetringceller

Ovanlig klinisk historia

Utmognad av metastaserande tumör kan ses 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.

Vid mucinös ovarialcancer skall metastasering övervägas då metastas är vanligare än primärtumör vid mucinös typ.

Pseudomyxoma peritonei är vanligen metastas av appendixtumör

(Se Mucinösa tumörer Kap. VIII).

Adenocarcinommetastaser till ovarierna ses, förutom vid överväxt av HgSC från tuban, ffa från: endometriet, colon, appendix, pancreas/gallvägar, bröst m.m.

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

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

VII. 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.

Tumörlokalisering: Höger, vänster, bilateral, ovarium och/eller tuba.

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

Histopatologisk typ: Högradig serös, endometrioid, mucinös, lågradig serös, klarcellig m.m. Simultan endometriosis som tumörursprung?

Differentieringsgrad: Enligt WHO graderas endometrioida adenocarcinom som endometrietumörer (enl. FIGO). Övriga typer graderas ej.

Tumör på peritonealytor eller andra organ: Implantat (vid lågradig 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.

VIII. Rekommenderade klassifikationssystem

Stadieindelning enl. FIGO**Ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer, 2013**

Stadium I	<p>Tumören är begränsad till ovarium/ovarier eller tuba/tubor</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>IC Tumören 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</p>
Stadium II	<p>Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna med utbredning i bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer</p> <p>IIA Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor och/eller ovarier</p> <p>IIB Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader</p>
Stadium III	<p>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</p> <p>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</p> <p>IIIA2 Mikroskopiska extrapelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser</p> <p>IIIB Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser ≤ 2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser</p>

IIC Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser >2 cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser. Inkluderar tumörens engagemang 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 IIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

Histologiska klassifikationer

Serös cancer, Hög eller Låggradig

Höggradigt serös cancer (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 andra faktorn och detta skall mätas i det mest mitotiskt aktiva området ("hot spot").

Vanligen har LgSC cancer ett mitosindex $\leq 12/10$ 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 aberrant p53-färgning tala för höggradig serös cancer (Singh N - 2017)

Ursprungsbedömning vid Höggradig serös cancer

Enl. ESMO-ESGO (Colombo N – 2019)

Ursprung i tuban:

Vid samtidig förekomst av STIC (Serös Tubar Intraepitelial Cancer), invasiv Höggradig Serös Cancer i tuban eller om tuban är helt eller delvis engagerad i tumören, oavsett storleken på tumörens engagemang i ovarier och peritoneum.

Ursprung i ovariet:

Ingen STIC, eller Höggradig Serös Cancer som engagerar tuborna (hela tuborna bäddade), vid samtidig makro- eller mikroskopisk cancer i ena eller båda ovarierna, oavsett storleken på tumörens engagemang i peritoneum.

Ursprung i peritoneum:

Båda tuborna och ovarierna är makro- och mikroskopiskt fria från Höggradig Serös Cancer, men samtidigt engagemang av peritoneum, och prover skall vara tagna innan påbörjad cytostatikabehandling.

Tubo-ovarialt ursprung:

Vi diagnos på biopsimaterial, eller efter cytostatikabehandling. Liknande tumör, ffa serös endometriecancer, bör uteslutas.

FIGO-gradering - vid endometrioida adenocarcinom.

FIGO grad 1, mindre än 5% solid tumörkomponent

FIGO grad 2, 5-50% solid tumörkomponent

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.

Ursprungsbedömning vid simultan endometrioid cancer

Gäller ffa höggradig serös resp. endometrioid cancer.

Samma histologiska tumörtyp i endometrium och ovarium anses till största delen representera synkrona primära tumörer.

Var ligger största tumörbördan?

Är myometriet invaderat, utifrån eller inifrån?

Finns kärlinväxt?

Finns atypisk endometriehyperplasi?

Finns tumör i tuban/tuborna?

Växer tumören ytligt på el. inne i ovariet?

Ses ovariell endometriosis?

Histologisk typ talande för ovarium alt. endometriet. Samma typ eller skilda på de båda platserna?

WT1-positivitet ses oftare i höggradig serös tubo-ovarialcancer än i serös cancer med ursprung i endometriet (Ref. Al-Hussaini M - 2004)

Enligt Stewart CJR et al 2019 så har senare undersökningar av genomet på simultan endometrioid cancer i uterus och 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 som en mindre aggressiv variant än spridning genom myometriet och via kärl, och förklaring till den relativt goda prognosen.

Tumörtyper

Indelningen är huvudsakligen från senaste WHO-utgåvan om gynekologiska tumörer (2014). Koderna har angivits enl. ICD-O systemet, vilken till allra största delen stämmer med den vanligast förekommande Snomed-kodningen.

Epiteliala tumörer med flera epiteltyper, där mängden av de enskilda typerna överstiger 10% av tumörmängden, benämns och kodas som blandade tumörer, alt. används en kod var för respektive tumörtyp.

Tuba

Serös borderlinetumör (sBOT, atypisk prolifererande serös tumör) (8442/1, alt. mikropapillär 8460/2)

Ovanlig. Påminner kliniskt och histologiskt om den ovariella motsvarigheten. Sitter vanligen i fimbrierna, solid eller cystisk. Symtom – infertilitet, buksmärter.

Prognos: Utmärkt.

Låggradig Serös Tubarcancer (ICD-O 8460/3)

Motsvarande samma typ i ovariet.

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

Den vanligaste formen av tubo-ovarialcancer är Högradig serös cancer, vilken vanligen uppstår i tuban och föregås av tilltagande atypier och bl.a. mutation i p53-genen. Den maligna utvecklingen föregås av en serie pre-maligna händelser med förlust av cilierade celler med bl.a. p53 mutationer, atypi, bevarad pseudostratifiering och låg proliferations-index i Ki67/MIB1 vilket är ej behandlingsindicerande eller specifikt och bör ej rapporteras, till skillnad mot STIC. (Singh N – 2017) Studier påbörjats där riskreducerande operationer innebär salpingektomi, men lämnar kvar ovariet. (Nebgen DR – 2018)

Klin: Ses i 1-5 % av riskreducerande operationer pga av BRCA1/2. Pelvin HgSC är associerad med STIC i 50-60 %.

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 $\geq 10\%$, och vid tveksamheter bör immunhistokemi användas.

Immun: Vanligen ses p53-mutation i form av aberrant infärgning för immunhistokemi d.v.s. diffus och stark infärgning alt. helt negativt utfall (jämfört med wild-type med spridda måttlig positiva celler). Sekundärt till p53-mutationen ses vanligen homogen, diffus p16-positivitet. Ki67 $\geq 10\%$.

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. Salpingit kan ge reaktiva atypier.

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.

Högradig serös cancer (HgSC) (ICD-O 8461/3)

Klin: Medel 63 år. Illamående, viktförlust, ökat bukomfång, tyngdkänsla, buksmärter, förstoppning, miktionspåverkan. Symtom från ascites eller pleuravätska. S-CA125 ofta förhöjd. Två tredjedelar av patienter diagnostiseras 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, delvis identifierade som sekundära p53-mutationer. (Crum CP – 2018, Singh N – 2017)

Makro: Uppstår vanligen i tubans fimbriedel, och kan vara mycket liten, ev. endast identifieras via palpation som mm-stor resistens. Oftast spridd, solid-cystisk, papillär, beigevit, ofta med nekros och blödning, och tuborna är vanligen involverade i tumörområdet..

Mikro: Kärnatypi > 3 ggr i kärnstorlek, eller måttlig atypi med mer än 12 mitoser/10 Hpf (ofta atypiska). Pleomorfi och ev. bisarra el. multinukleära, papillär, glandulär, ofta slitsformade, och/eller solid växt. Ofta prominenta, röda nukleoler. Ofta nekros. Varierande mängd psammomkroppar. Kan vara intracystisk och påminna om borderlinetumör, men med grava cellatypier. Solida band med tumör kan likna urotelial cancer.

Vid neo-adjutant behandling ges cytostatika före operation (s.k. intervallkirurgi). Tumören är då morfologiskt påverkad, ibland med uttalde atypier och färre mitoser, och kan vara sparsamt förekommande och svårbedömd.

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

WT1 är kärnpositiv i >90 % (Kurman-2014) med varierande utbredning och intensitet som är beroende av god fixering, (Endometrioida tumörer som brukar vara negativa).

P53 - Nästan alla HgSC uppvisar mutation i TP53 vilket ses som aberrant immunhistokemisk färgning där >80 % av cellerna är diffust och starkt infärgat alt. helt negativ (nonsense mutation). (Köbel M – 2019).

Ki67/Mib-1 >75% av cellerna.

P16 är oftast diffust positiv (ca 2/3 av fallen), något som är relaterat till p53-mutation. (Ref. Singh N – 2017)

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

Det finns tecken till (epi)genetiska skillnader inom gruppen HgSC, bl.a. har tumörer med arkitektur som liknar urotelial cancer visat lägre intensitet för WT1 och Pax8 samt högre intensitet för ER. (Ref: Magrill J - 2018)

Genetik: Nästan alla är p53-muterade. Hereditet ses i 15-20 %, av ovarialcancer, och 28,5% av HgSC är BRCA muterade (Enamoto T – 2019). Även ökad risk vid ex. Fanconis syndrom (DNA-repair gener).

Prognos: Alla får kemoterapi pga dålig prognos. Stadium är största prognosfaktorn, 75-80 % har avancerade stadier redan vid diagnos. Bättre prognos ses om tumören är makroskopiskt helt borttagen efter kirurgi. BRCA-muterade tumörer svarar bättre på PARP-hämmare.

Differentialdiagnoser: Serös endometriecancer, som är morfologiskt myckert lik, men som vanligen är negativ, eller endast partiellt positiv, för WT1. (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. Endometrioid cancer: WT1 huvudsakligen negativ. Mesoteliom: Caldesmon-, CK5-, calretinin-, Ber-EP4-, ER-. (Papillär) Thyroidea cancer: TTF-1+, thyreoglobulin+, PAX8+. Bröstcancer: Mammoglobin+, GCDFP-15+, GATA3+, PAX8-, WT1- och CA125- (Woodard AH – 2011).

Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3)

Klin: Näst vanligaste cancertypen i tuborna. I ovanliga fall samtidig endometriecancer, vilket kan vara simultan tumör eller metastas.

Mikro: Skivepitelmetaplasi eller spolcellig komponent kan underlätta differentieringen mot serös cancer.

Diff: Tumörtyperna kan imitera varandra och immunhistokemi kan underlätta för tumörtyponing.

Prognos: Tumördjup och engagemang i fimbrierna är kopplat till prognos.

Övriga tubartumörer

Adenomatoid tumör (ICD-O 9054/0)

Upp till 1-2 cm, ligger under serosan. Multipla anastomoserande körtelliknande hålrum och tubuli av varierande storlek med platt-kubiskt epitel. Minimal atypi, få mitoser. Kan även likna signetringceller eller solid växt.

Positiv för mesotelial markörer (calretinin, CK5/6, D2-40/podoplanin, WT1, HMBE1 och trombomodulin). Benigna.

Diff: Kan imitera signetringstumör och lipoleiomyom.

Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3), Mucinös cancer (ICD-O 8480/3), m.m.

Ovariet

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

Klin: Medelålder 42 år. Vanligen inte relaterad till BRCA1/2. Spridd sjukdom ses i ca 13 %. Kan ge ascites. Fokal övergång i LgSC kan ses.

Makro: Oftast cystisk och > 5 cm. Ofta komponent på ytan och 1/3 bilaterala.

Mikro: Prolifererande atypisk med utbredning i > 10 % av epitelet. Histologiskt lätta-måttliga kärnatypier (grad 1-2), strödda mitoser, epitelproliferationer, oftast papillär med ”tufting” (tofsighet) och avknoppande epitelförband, kubiskt-cylindriskt ev. stratifierat epitel. Varierande antal polygonala celler och hob-nail celler med eosinofil cytoplasma. Klar cytoplasma kan ses.

Genetik: KRAS och/eller BRAF-mutation i ca 50 %

Mikroinvasion: Fokal mikroinvasion i stromat <5 mm ses i 10-15 % av fallen, med små ansamlingar eller dissocierade atypiska celler i lakunära hålrum, oftast utan stromareaktion, av samma typ eller med mer riklig eosinofil cytoplasma, som den ytliga komponenten. Områden med mikroinvasion får vara multipla (Kurman - 2011), och den ”eosinofila” varianten är den vanligaste typen och utgörs av ansamlingar av maligna celler i spatier. Se upp med tvärsnittningseffekter. Enl. Maniar KP et al 2014, har de mikroinvasiva cellerna tecken till apoptos med förlust av proliferation och hormonexpression, vilket kan passa med att denna bild inte påverkar prognosen.

Implantat ses hos 10-20 % av patienterna. Icke implantat finns i två varianter:

Icke- invasiva implantat: Celler och papiller ligger i nybildat, desmoplastiskt stroma på peritoneal- och omentytter. Ibland kan ursprunglig peritonealyta ses, med mesotelial celler motsvarande den ursprungliga ytan.

Invasiva infiltrat: Vid tydliga fall ses infiltration av slumpmässigt fördelade cellhårdar i underliggande preformerad vävnad, och skall då diagnostiseras som övergång i Lg serös cancer (LGSC), vilket ffa ses vid ”mikropapillär” typ (i ca 8 %).

Differentiering mellan icke-invasiv och invasiv implantation kan dock vara svår och reproducerbarheten är delvis dålig. (McKenny JK - 2016)

Pelvina lymfkörtlar associerad med borderlinetumör: Endosalpingios, kluster med eosinofila celler (degenererade), implantat och, sällan, LgSC som infiltrerar (destruerar) lymfkörtelparenkym.

Prognos: 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 infiltrat), 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. (Seidman JD – 2000)

Immun: PanCK+, EMA+, BerEp4+, WT1+, Pax8+. P53 wild type, p16 kan vara fläckvis positiv. Hög frekvens ER (93-100%) och PGR (84-97%) (Escobar J – 2013).

Mikropapillär variant av serös borderlinetumör (ICD-O 8460/2), (Synonym: Låggradig serös mikropapillär cancer utan invasion, Blaustein - 2014), har spridd sjukdom i ca 27% och oftare associerad med invasiva implantat (LgSC).

Mikro: Icke invasiv med mikropapillär arkitektur dvs icke grenade mikropapillära epitelutskott > 5 ggr så långa som breda (sk caput medusae) utan eller med sparsam fibrös stjälk, sittande på stromapapiller som ofta är fibrösa. Cellerna är kubiska-polygonala med hög kärn/cytoplasmaratio och oftast inte cilierade, och har ofta fler mitoser än i ordinär sBOT. Kribriformt växtsätt finns med tunna bågar ”roman bridging” och slitsformade körtlar. För diagnos krävs konfluerade område med mikropapillär växt på 5 mm.

Psammomkroppar

Psammomkorn ev. omgiven av ett enkelt lager av epitel, ses i 24 % av stadium 1 borderlinetumörer. Okänd signifikans. Psammomkorn ses ofta 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: 5 % av serös tuboovarial-cancer. Vanligen ursprung ur serös borderlinetumör i ovariet, i sällsynta fall av tubart eller peritonealt ursprung. Riskfaktorer är inte klarlagda. Ungefär 10 år yngre än HgSC. De flesta identifieras med utbredd sjukdom men med mindre tumörvolym än HgSC.

Makro: Ofta cystiska ovarier, bilateral. Sällan nekros. Kan ha utbredd förkalkning.

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

Papiller och enstaka celler som infiltrerar preformerat (ej desmoplastiskt) stroma regellöst, makropapiller med omgivande klyftbildning. Ofta med partier av borderlinetumör. Vanligen lätt-måttlig atypi, med begränsad pleomorfi. Nästan aldrig nekros, ofta kalk och vanligen låg proliferation (vanligen <10 mitoser/10 Hpf), men högre mitostal kan ses. Vid ökad atypi och mitostal bör p53-färgning göras, då HgSC är muterad, till skillnad från LgSC.

IHC: Positiva: Pax8, CK7, PanCK, EMA, BerEp4, CA125 (membranfärgning).

WT1 positiv med varierande utbredning och intensitet, p53 wild type (< 60-80% av cellerna).

P16 är ofta ospecifikt infärgad, fläckvis och med måttlig-svag infärgning.

Positivitet för ER (96%) och PGR (44-68%) vid minimigräns svag/fokal infärgning, resp 81-85% och 24-28% vid stark/utbredd infärgning (Escobar J – 2013, Sieh W - 2013),

Negativa: CK20, HNF-1b, calretinin, CK5, Trombomodulin, TTF-1

Genetik: KRAS och BRAF-mutationer är vanligt (50-60 %). Utbredd LgSC har lägre frekvens BRAF-mutation än mer lokaliserad tumörväxt. Genetiskt relativt stabil och förlust av 1p63 verkar vara den mest signifikanta avvikelserna.

Prognos: Om tumören är begränsad till ovariet, ger kirurgisk extirpation en utmärkt överlevnad, och vid högre stadier är 5- resp 10-årsöverlevnad kring 85% resp. 50%. Mer än 2 cm residualtumör efter OP är associerat med dålig prognos. Svarar inte bra på platinumbehandling, men är inte refraktär.

Höggradig Serös Cancer (ICD-O 8461/3)

Motsvarande HgSC i tuban, se ovan. Vanligen ursprung i tuban, ur STIC, vanligen p53-muterade och WT1-positiva.

Mucinösa tumörer

Mucinös borderlinetumör (mBOT, Atypisk proliferativ mucinös tumör) ICD-O 8472/1

Klin: Näst vanligaste (30-50 %) av borderlinetumörerna (i Asien vanligast, upp till 70 %).

13-(40-49)-88 år. Nästan alltid unilateral, i 95%. Vid bilateralitet skall metastas övervägas.

Inget väldokumenterat fall med peritoneala implantat, dvs alla är i princip Stadium I.

Makro: Upp till 50 cm i diameter. Slät utsida. Små-stora cystor, solida områden kan ses.

Ulcerationer kan förekomma. Heterogen bild, rikligt med bitar 1/cm vid diameter < 10 cm och 2/cm om diametern överstiger 10 cm, eller vid intraepitelial cancer alt. mikroinvasion, med fokus på solida och avvikande områden. Vid intraepitelial cancer (IEC) eller mikroinvasion, är bäddning av extra material motiverat. Vid IEC har recidivfrekvensen 6,5% noterats i en studie, till skillnad från 1% vid ordinär bild, vilket misstänktes vara relaterat till underdiagnostik.

Mikro: Mucinöst epitel av G-I typ liknande gastriskt foveolärt el. intestinalt epitel med bägarceller och ibland endokrina celler el. Paneth celler, med cellträngsel och lätt-måttlig atypi. Kärnförstoring med hyperkromasi, mer proliferation än i cystadenom. Tofsigt epitel, varierande stratifiering, villösa, ofta smala fingerlika papiller. Mitotiskt index varierar (slight-brisk). 20 % har mucinläckage (pseudomyxoma ovarii) där omgivande granulomatös reaktion är vanlig.

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

Intrapitelial cancer (IEC): Uttalad kärnatypi. Kribriform växt eller stratifiering överstigande 3 cellager utan uttalad atypi kvalificerar inte som IEC.

Mikroinvasion: Invasion i stromat, <5 mm i största diameter med enstaka celler, nästen, små foci med glandulär eller kribriform växt med lätt-måttlig atypi, eller expansiv växtsätt.

Immun: Den immunhistokemiska profilen är lik mucinösa tumörer från andra lokaler. Se nedan.

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

Histogenes: Uppstår vanligen ur mucinösa cystadenom och är ibland associerade med mogna teratom och Brennertumörer.

Genetik: KRAS-muterade i 30-75 %

Prognos: Mycket god, endast ett par fall med övergång i cancer har rapporterats (dessa dock ej adekvat undersökta). Foci av mikroinvasion och IEC ändrar inte den goda överlevnaden (>99 %) för mBOT. Recidiv har setts efter cystenukleationer och spridning, mest som lokala invasiva implantat ej som pseudomyxoma peritonei, misstänkes ibland vara relaterat till ofullständig diagnos av primärtumören.

Mucinös cancer (ICD-O 8480/3)

Klin: Ca 3 % av primär ovarialcancer, Medel 45 år. Symtom ökat buk- och buksmärta. 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 epiteliära tumörer är s-CEA, resp. s-CA19.9 bättre markörer, medan s-CA125 ofta inte är förhöjt.

Makro: I typiska fall stora (10 cm), cystiska, unilaterala, 5-10% är solida och helt igenom maligna. Växt på ytan är ovanligt, men rupturer och adherenser kan ses. De maligna partierna återfinns oftast som solida eller papillära/polypoida områden (exkrescenser), medan tunna cystväggar brukar uppvisa lugnare cellbild.

Mikro: Ofta ett continuum av benign, borderline och cancer. Maligna områden är cytologiskt atypiska med hög mitotisk aktivitet. Mucinförlust med höga, cylindriska celler kan ses.

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

1. Konfluerande, tätliggande, körtlar (expansiv infiltration) med sparsamt mellanliggande stroma labyrintlik bild, och komplexa utskott och eosinofil material med nekrotiskt material i cystrummen.
2. Dissocierande/destruktiv stromainvasion med oregelbundna körtlar, nästen, desmoplasi och enstaka celler, med malign cytologi.

Mucinösa tumörer kan ibland ses i samband med Brennertumörer och teratom, och är den tumörtyp som oftast orsakar hormonell aktivering av ovarialstromat.

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 bil motscarande cystadenom eller borderlinetumör kan ses. Rikligt med extracellulärt mucin är i första hand förknippat med metastas av gastrointestinal mucinös cancer (Ref. Ricci F – 2018)

Immunhistokemi:

Typisk profil är CK7+, CK20+/-, CDX2+/-, PAX8-/+ , ER-, PgR-, and SATB2-. (Vg se längre utläggning nedan)

Histogenes: Mucinösa borderlinetumörer, teratom, Brennertumörer.

Gen: Somatiska KRAS-mutationer (50-75 %), 20-30 % har Her2 amplifiering, p53-mutationer ses i 16-52%, och 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: God prognos vid stadium I. Vid recidiv el. högre stadier är dessa tumörer svårbehandlad och har dålig prognos med 8% överlevnad.

Diff: Metastaser från andra mucinösa tumörer. Vid behov av kompletterande immunhistokemisk undersökning behövs en liten panel för differentialdiagnostik – ffa CK7, CK20 och CDX2, ev. kompletterad med andra färgningar, beroende på differentialdiagnos. (Vg se längre utläggning nedan.)

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

Murala noduli: Noduli i form av avgränsade foci med reaktiv sarkom-liknande växt resp. höggradig malignitet, finns beskrivet vid ffa borderlinetumörer, men även beigna cytor och mucinös cancer. Några mm-10 cm stora, enstaka el. multipla och skarpt avgränsade. Den **reaktiva** varianten kan vara sarkomliknande och bestå av stromala reaktiva förändringar med polygonala och spolformade celler med mitoser och jätteceller ibland rhabdoida, sarkomatoida resp. pleomorfa celler (CD68+, CK- el. mycket fokalt), är skarpt avgränsad och utan kärlinvasion.

Maligna varianter är **anaplastisk** cancer med 3 olika histologiska utseenden (rhabdoid, spolcellig och pleomorf), med stora polygonala celler med grava kärnatypier ofta riklig eosinofil cytoplasma, ibland fokal körtelbildning, och i sällsynta fall carcinosarkom eller rent **sarkomatös** komponent. (Ref. Provenza C – 2008) Dessa har bra prognos vid tidigt stadium (IA), men dålig prognos vid spridning.

Differentialdiagnoser vid metastatisk växt

De vanligaste ursprungsorganen vid metastas till ovariet är endometrium, colon och bröst. Mucinösa cancrar kan vara svåra att skilja både histologiskt och immunhistokemiskt.

Immunhistokemi vid mucinösa tumörer

Primär ovarialcancer:

Oftast positiva: CK7 (95-98%), mCEA (apikalt och cytoplasmiskt), MUC5AC i 50-100%, CA19.9

Varierande: CK20 (45%, varierande, oftast mer fokalt än CK7). CDX2 (50% varierande intensitet). PAX 8 varierande 0-65% positiv (ofta svagt och fokalt), MUC2 20-70%, HNF1b, AMACR, DPC4/SMAD4.

Vanligen negativa: ER (9-30%), PGR (9-17%), SATB2 (9%), MUC5AC

Negativa: WT1, p16 (alt. fläckvis positivitet), CA125, NapsinA, HER2 (17%), MUC2

Bibehållen färgning: MMR-proteiner (100%), PTEN (89%), p53 (abberrant i 28%).

(Ref. O'Connell – 2002, Seidman JD – 2003, Sieh W – 2013, Yasunaga – 2009, Ordonez NG – 2012, Strickland S - 2016, Bassiouny D – 2018, McCluggage WG – 2012)

Pseudomyxoma peritonei (PMP) - Mucinösa ovarialtumörer som uppträder tillsammans med pseudomyxoma peritonei är nästan alltid metastaser från tumörer i gastrointestinalkanalen, ffa appendix. Bädda hela appendix, då en liten mucinös appendix tumör tidigt kan penetrera väggen och därmed vara makroskopiskt svårupptäckt.

PMP med intestinal fenotyp kan även ses vid den sällsynta uppkomsten av primärt intestinalt adenocarcinom i ovariet ur ett moget teratom, tag därför rikligt med bitar.

Prognosen för överlevnad är beroende på grad av atypi, 10-årsöverlevnad är 68%, och 38% resp. 3% för låggradiga (högt differentierade), intermediära resp. höggradiga (lågt differentierade) tumörer. (Ref. Nucci MR & Oliva E - 2014)

Endometrioid adenocarcinom med mucinöst inslag/metaplasi – Cellbild liknande endocervikalt epitel, utan bägarceller, eller sparsamt mucin, finfördelat och ytligt i cytoplasman kan ses. Immunprofil som endometrioid cancer vanligen med positivitet för CK7, PAX8, CA125, ER och PGR samt negativitet för CK20. Endometrioid cancer kan ha foci med skivepiteldifferentiering.

(Ref. till flera av nedanstående: Albarrecin CT – 2000, Shin JH – 2010, O'Connell – 2002, Strickland S - 2016)

Colorektal cancer - Positiva: CK20 (85-100%), CDX2 (100%, negativt utfall talar mot colorektalt ursprung), mCEA, CA19.9, MUC2 (51-97%). Negativa: Pax8 (0%), CK7 (21-

33%), CA125, ER (0%), PR, p16 (alt. fläckig), MUC5AC i (2-33%). Högersidig colorektal-el. appendixcancer kan avvika från detta. Appendixtumörer är vanligen positiva i båda MUC5AC 85%-100% och MUC2 96-100%.

Övre GI/Ventrikelcancer

CK7 (75-89%), CK20 (43-45%), CDX2 (12-66%), MUC2 positiv i 43-50 % , MUC5AC positiv i 38-100 % , Pax8 (3%), ER (0-6%), Pax8 och WT1 negativa. (Tang W - 2017)

Ventrikelcancer - Vanligast CK7+/CK20+ (35 %), ovanligast CK7-/CK20- (15 %), alla kombinationer finns. Även CDX2 är varierande i både utbredning och styrka, vanligen positiv i cancer av intestinal typ och mCEA - positiv, varierande. CA125 – negativ (enstaka celler eller små foci positiva).

Duktal pancreascancer (>85 % av pancreastumörerna) åtföljs ofta av desmoplastiskt stroma som kan vara ovarialstromaliknande och är progesteronpositivt, ibland även med luteiniserade inhibin-positiva celler. Vanligen diffus och starkt positiva för: CK7 (95%), CK20 (29-75%), samt mCEA, MUC5AC (73-92%), MUC2 (50-80%) och CA125. Ofta endast fokalt positiva för CDX2(15-60%). Skivepitelmetaplasi kan ses (CK5/6 och p63+). (WHO Digestive system -2010) Dpc4/SMAD4 är inaktiverad i ca 50 % av pancreastumörerna. Bortfall ses även i colorektala tumörer (16-17%) samt i en mindre andel av andra GI-tumörer och lungtumörer, men endast i <5% av bröst- esofagus- och ventrikel- och mucinösa ovarialtumörer. (Ji H – 2002, Ritterhouse LL - 2019)

Gallgångscancer Liknar pancreas- och ventrikelcancer. CK7+ (nästan alltid), CK20 ibland +, vanligen positiva för MUC5AC.

Cervixcancer: Oftast p16+, men den "Gastriska" typen är både mucinös, högt differentierad och p16-, och kan vara svår att identifiera.

Endometrioida tumörer

Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)

(Synonym: Atypisk prolifererande endometrioid tumör)

Klin: Ovanlig 0,2 % av epiteliala ovarialtumörer. Association med endometrios (63%) och endometriehyperplasi/cancer (39%)

Makro: Medelstorlek 9 cm, oftast solid, men ev. cystisk med drag av endometrioscysta.

Mikro: Adenofibromatös eller intracystisk växt. Tättliggande körtlar med lätt-måttlig atypi, ofta stratifiering. 30% har kribriforma strukturer. Vid grav cellatypi – intraepitelial cancer. Skivepitel är vanligt, skall inte tas för solid växt eller invasion. Morula är CDX2- resp. CD10-positiva. Mikroinvasion, konfluerande växt < 5 mm eller slumpmässig infiltration av enstaka celler eller körtlar och nästen med cytologisk atypi. Konfluerande körtelväxt (expansivt) >5 mm eller otvetydig invasion talar för cancer.

Immun: Positiv för CK7, ER, PGR.

Histogenes: Associerade med endometrios eller adenofibrom.

Prognos: Utmärkt.

Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3)

Klin: 10-15 % av ovariella adenocarcinom, vanligast i 40-50 års-åldern. I 42% ses samtidig endometrios, dessa patienter är i genomsnitt 5-10 år yngre. I 15-20 % ses simultan endometrioid corpuscancer. Medelålder 58 år. Oftast stadium I men 17 % bilaterala. 80 % har förhöjt s-CA125

Makro: Kan vara solida. Ev. papillära utskott eller blodfyllda cystor.

Mikro: Körtlar rygg-mot-rygg med konfluerande eller kribriformt växtsätt. Villoglandulär växt förekommer. Skivepiteldifferentiering, sekretorisk typ, oxyfil eller sertoliform variant

finns. Det finns även en ovanlig variant av endometrioid cancer med en påtaglig lågradig, spolcellig komponent.

Gradering: Som i uterus. Högradig tumör är svår att skilja från serös cancer, immunhistokemi kan ev. hjälpa (WT1, p53). De flesta primära, glandulära, icke klarcelliga, non-mucinösa, lågt differentierade cancrar i ovariet bör räknas till de serösa adenocarcinomen. (Ref. Köbel M – 2010)

Histogenes: Endometrioid är ofta ursprunget.

Genetik: Molekylärgenetiska studier har visat att en stor andel endometrioida cancrar utgår från en malignifiering av endometrioid, och är då oftast högt differentierade med stadium I. CTNNB1 mutation är associerat med skivepitelmetaplasi, låg FIGO-grad och god prognos. I övrigt ses inaktivering av PTEN eller ARID1A, aktivering av PIK3CA, mikrosatellit-instabilitet med förlust av hMLH1 och hMSH2 samt KRAS och BRAF-mutation. P53-mutation talar för HgSC.

Immun: Positiva: CK7 (nära 100 %), PAX8, CA125, EMA, ER 76%

Oftas positiva: CA125, Vimentin

Huvudsakligen negativa: mCEA, Calretinin (10-35 %), p53 (wild-type (ibland positiv/negativ aberrant infärgning vid låg differentiering). WT1 är vanligen negativ.

Negativa: CK20, CDX2, p53 (vanligen wild-type, aberrant p53 är vanligast vid hög FIGO-grad). p16 (ofta. Fläckvis, ospecifik infärgning)

Simultana tumörer i ovarium och endometrium ses i 15-20%. Lågradig endometrietumör, associerad med hyperplasi utan endometrieinvasion, talar för simultan ovarialtumör ffa om endometrioid, adenofibrom eller endometrioid borderlinetumör föreligger i ovariet samtidigt, med 5-års överlevnad på 70-92%. Nodulärt växtsätt, bilateralitet, och invasion i kärl och tubarvävnad talar för metastas.

Diff: Serös resp. mucinös cancer. Sekretorisk endometrioid typ med hög differentiering, har lätta kärnatypier och klar cytoplasma och kan förväxlas med mucinösa eller klarcelliga tumörer.

Metaplastiska förändringar (t.ex mucinös metaplasi) kan ses i ovariet liksom i endometriet.

Köncellstumörer (EMA-, SALL4+, OCT4+).

Endometrioida adenocarcinom med könsträngsliknande mönster vs. Sertoli-Leydigcellstumörer (SLCT). Patienter med SLCT är ofta yngre (25 år) och cellerna är negativa för EMA. (Ref. Rabban JT – 2013)

Prognos: 5-års-överlevnad för Stadium I 78%, Stadium II 63%, Stadium III 46% och Stadium IV 6%.

Klarcelliga tumörer

Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)

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

Makro: Begränsad till ovariet, unilateral, medel 6 cm, solida med små cystor

Mikro: Runda-ovala, lätt dilaterade körtlar med klara celler med atypi i ett fibromatöst stroma. Ingen invasion. Stratifiering kan ses, samt måttlig atypi. Foci av endometrioid ses ofta. Immunprofil som vid klarcellscancer.

Genetik: LOH, förlust av ARID1A

Prognos: Benign

Klarcelligt adenocarcinom (ICD-O 8310/3)

Klin: Medelålder 55 år. Associerad med endometrioid i 50-70%. Associerad med HNPCC, paraneoplastisk hyperkalcemi och venös tromboembolism.

Makro: Unilateral, medel 15 cm, solid-cystisk.

Mikro: Tubulocystiskt, papillärt och solitt växtsätt, Dilaterade cystor kan ha tillplattat epitel. De papillära stjälkarna kan vara hyaliniserade. Klar el. eosinofil cytoplasma. Graderas ej.

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

Ibland positiva: CA125, Vimentin 50 %, AMACR

Oftast negativa: WT1, CK20, CK5, TTF1, p16 (fläckvis infärgad), ER (10-13 % +), PGR (0-6 % +). P53 aberrant i 6%. CD10 kan vara positiva i den apikala delen i 8 % (Ref. Metrikoski - 2014). Enl. Han G – 2008 är tumörer med blandad serös och klarcellig bild vanligen serösa med klarcellig metaplasi. Enl. DeLair – 2011, ”finns andra diagnoser att överväga om morfologi och immuno är avvikande”.

Diff: Endometrioid adenocarcinom av sekretorisk typ. Steroidcellstumörer (fettinnehållande, alfa-inhibin och MelanA-positiva). Njurcancer - positiv för CD10, RCC och PAX8 och kan vara fokalt positiv för CK7, men negativa för CA125 (Mentrikoski – 2014). Köncellstumörer (EMA-) ffa Gulesäckstumör (positiv för Glyp3, AFP och SALL4). Seröst carcinom WT1+, ER ofta + (Han G – 2008, Köbel - 2009)

Prognos: Stadium är den viktigaste faktorn. Spridning utanför ovariet har dålig prognos och klarcellscancer svarar dåligt på cytostatika.

Seromucinösa tumörer

Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1)

(synonymer: Mucinös borderlinetumör av Müllersk typ alt. endocervikal-liknande, Borderline Mixed mucinous/Mülleian epithelial tumour)

Klin: Dessa har tidigare sorterats in under vanliga mucinösa borderlinetumörer, motsvarar ca 15% av dessa. En minoritet är mer än Stadium 1 med implantat eller lymfkörtelförekomst. Medel 34-44 år. Symtom motsvarande adnexförstoring. Ca 1/3 ses associerade med endometrios. 30-40% är bilaterala.

Makro: 8-10 cm, Unilokulära, slät yta, inslag av papillära excrescenser, knottriga eller hemorragiska områden ses ffa vid endometrios. < 40 % är bilaterala.

Mikro: Arkitektur som serös borderlinetumör med komplex papillär arkitektur med förgreningar och epitelial tofsighet. De större papillerna är ofta ödematösa. Epitelet är ofta stratifierat med endocervikal-liknande mucinöst eller seröst epitel, men även endometrioid eller urotellinande epitel kan ses. Ej bägarceller. Låggradig kärnatypi och få mitoser. Kan partiellt likna endometrios.

Immun: Positiva för CK7 och CA125 vanligen även för Pax8, ER och PGR (67%). 50% partiellt positiva för vimentin. Negativa för CK20, CDX2, mCEA och WT1. (Vang R – 2006, Yasunaga – 2009, Matias-Guiu X – 2018)

Genetik: ARID1A mutationer har hittats i 1/3 av dessa liksom i endometrioida och klarcelliga tumörer.

Histiogenes: Sannolikt ur endometrios med mucinös metaplasi. Denna grupp är omdiskuterad och en genomgång med immunhistokemisk färgning resp. reproducerbarhet har visat fall motsvarande endometrioid tumör, samt några motsvarande låggradig serös typ.

Prognos: God

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

Seromucinös cancer (ICD-O 8474/3) (Endocervikalliknande, mucinös tumör av Müllersk typ).

Klin: Ovanliga.

Klin: Medel 45 år, pelvin tumörmassa, 57 % även endosalpingios..

Makro: Medel 12 cm, mer än ½ bilaterala. Uni- och multilokulära med solida områden, papillära excrescenser på insidan.

Mikro: Huvudsakligen papillär, stratifiering, lilknande serös tumör. Invasion mest kribriform och expansiv. Endocervikalliknande mucinöst epitel samt seröst men även klar cytoplasma, endometrioida och skivepitelceller kan ses. Vanligen < 5 mitoser/10 Hpf

Diff: Endometrioida cancrar med mucinös differentiering, mucinös cancer, metastaser från GI-kanalen.

Immun: Som borderlinevarianten.

Histogenes: Svårbedömd pga litet antal, sannolikt endometriosis.

Prognos: Bra vid stadium 1, dödlig vid högre stadium.

Brennertumörer

Brennertumör (ICD-O 9000/0)

Klin: 5 % av de benigna ovarialtumörerna. Majoriteten i 40-50 års åldern. Oftast accidentellt upptäckt utom vid stora tumörer. Kan ha hormonellt aktivt stroma och ge symtom på detta vis.

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

Mikro: Oregelbundna, välavgränsade nästen med urotelliknande epitel och omgivande fibromatöst stroma. Nästena kan vara solida eller innehålla kaviteter med mucin eller eosinofilt material och kan vara klädda med mucinöst, urotelliknande, cilierat eller kubiskt epitel. Prominenta nukleoler kan ses, även längsgående kärnfårer (Coffee-bean utseende). De mucinösa cellerna betraktas som metaplastiska. Lätt epitelatypi, sparsamt med mitoser. Förkalkning och hyalinisering kan ses i stromat.

Immun: Positiv för CK7, p63, S100p, GATA3, uroplakin och trombomodulin. CK20 negativt. fokalt positivt.

Histogenes: Möjligt ursprung ur Walthards nästen. (Roma AA – 2014) Enstaka fall associerade med teratom.

Genetik: KRAS mutation resp. amplifiering av 12q14-21 finns rapporterat.

Borderline Brennertumör (ICD-O 9000/1)

(Synonym: Atypisk proliferativ Brennertumör)

Klin: Medel 59 år. Pelvin tumör. Unilateral, Begränsad till ovariet.

Makro: Stora, cystiska medel 18 cm (10-28 cm). Papillära projektioner in i cystlumina. Solida områden motsvarande benign Brennertumör ses ofta. I sällsynta fall helt solid.

Mikro: Papillär komponent liknande låggradig icke-invasiv urotelial papillär tumör. Ingen invasion. Sällan höggradig cellatypi, och kan då diagnostiseras som intraepitelial cancer Ofta mucinös metasplasi. Inslag av benign Brenner ses ofta. En ovanlig variant är med tätliggande nästen som kan vara stora och slingrande. Ökad mitosaktivitet och cytologisk atypi

Immun: p63 och GATA3 är positiva, WT1 negativt.

Histogenes: Ev. ursprung ur benign Brennertumör (Ref Roma AA – 2014)

Prognos: Benign, lokalrecidiv kan förekomma.

Malign Brennertumör (ICD-O 9000/3)

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

Makro: Medianstorlek 16-20 cm. Solid eller cystisk med murala noduli. I typiska fall ses en komponent med benign Brennertumör. Mer än 80% är Stadium I, 12 % är bilaterala.

Mikro: Oregelbundna områden med bild liknande malign urotelial cancer, ibland skivepitelceller. Flerskiktat epitel med hyperkromasi och pleomorfism samt mycket mitoser. Invasion kan vara svårupptäckt i den täta fibromatösa bakgrunden, desmoplastisk reaktion orgelelbunden förgrening eller konfluerande nästen kan vara ledrådar. Mucinösa körtlar och (sällsynt) mucinöst adenocarcinom kan ses. Om ingen benign eller borderline-komponent med Brennertumör identifieras skall HgSC eller EC med urotelliknande växtsätt övervägas. Malign Brennertumör får betraktas som konsultdiagnos för rutinerade subspecialister. För diagnosen malign Brennertumör krävs invasiv växt samt benigna cellområden av Brennertumör.

Immun: Liknande benign Brennertumör, med varierande utfall i den invasiva komponenten Ck7+, oftast p63 el. p40+, resp. GATA3+. Negativa - WT1, p16. P53 wild-type.

Genetik: PIK3Cmutationer (exon 9) har påvisats.

Diff: Serös eller endometrioid cancer med urotelliknande växtsätt.

Prognos: Stadium Ia har 88% 5-års överlevnad. Vid spridning beter sig tumören som andra ovarialcancerar.

(Lang SM – 2017, King L – 2018)

Övriga tumörtyper

Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3)

Klin: Ovanlig tumörtyp. Medel 55 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, med många mitoser.

Immun: Fokal positivitet i EMA och CK8/18

Histiogenes: En del är associerade med låggradig endometrioid cancer.

Genetik: Ungefär ½ har bristande mismatch-repair.

Prognos: Högaggressiva.

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

Klin: 2 % av ovarialmaligniteterna. Vanligen > 60 år.

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

Mikro: Blandning av höggradigt adenocarcinom och höggradig sarkomatös växt, ev. med heterologa inslag som rhabdomyosarkom eller chondrosarkom.

Immun: Kan tappa keratinpositivitet men även vara vimentpositiv i den epitelala komponenten och den sarkomatösa komponenten kan uttrycka keratinpositivitet. Heterologa komponenter kan vara positiva för skelettmuskelmarkörer (ex. MyoD1) och broskmarkör (S100).

Histogenes: Epitelialt ursprung med bl.a. samma p53-mutation i både epitelial och sarkomatös komponentär påvisat. Den epiteliala delen uttrycker nästan alltid Pax8 och WT1.

Genetik: P53-mutation och CDKN2A (p16) överuttryck. Enstaka patienter är BRCA2-bärare.

Prognos: 5-års överlevnad 15-30 %. Extra-ovariell sarkomkomponent (ovanligt) tros innebära sämre prognos. Optimal kirurgisk tumörutrymning är den viktigaste faktorn vid spridd tumör.

Transitional cell-like carcinoma, TCC

TCC är en tidigare benämning på de få tumörer, 1 %, som utgår från ovariets ytepitel och består av breda, ofta solida kolvar av epiteliala celler, påminnande om lågt differentierad urotelial cancer. En TCC komponent ses i upp till 5 % av andra epiteliala maligna tumörer. Denna tumörtyp har vanligen identifierats som en variant av lågt differentierad serös cancer,

ibland endometrioid cancer, med urotelliknande växtsätt.

Diverse övriga, ovanliga epiteliala tumörer

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

(se nedan, Lokal: Breda ligamenten)

Mesonephric-like adenocarcinomas of the female tract - NYTT

(Inkl. Howitt BE – 2018)

Klinik: Ses i endometrium och ovarium, tolkas som av Müllerskt ursprung men med mesonefrisk differentiering. Kliniskt samma beteende som andra epiteliala tumörer.

Mikro: Mycket lik mesonefrisk cancer, men ej associerad med mesonefriska gångrester anatomiskt eller morfologiskt. , Ingen mucinös- eller skivepitelhyperplasi och ingen precursorvävnad (intraepitelal cancer eller atypisk hyperplasi(borderline)). Ofta associerad med endometriosis i ovariet.

IHC: GATA3, calretinin, och CD10 positiv, P53 wild-type, inga fall rapporterade med TP53 mutation. ER/PR negativ. I huvudsak TTF-1 positiv (92%), oftast (64%) med stark och diffuse infärgning.

MOL PAT: Aktiverande KRAS mutations, ingen mikrosatellite instabilitet eller PTEN mutation/deletion. Förändringar i kromosom 1 (1q gain) har också noterats. Ca hälften av tumörerna har aktiverande PIK3CA mutationer, vilket hittills inte identifierats i mesonefrisk cancer hittills.

DIFF: 'Äkta' mesonefrisk cancer, endometrioid och serous cancer.

PROGNOS: Oklart pga för få fall.

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

Klinik: Sällsynt. 28-85 år, oftast postmenopausalt. Ökande bukomfång.

Makro: Både uni- och bilateral, 4 - 26 cm, mest solida, med nekroser.

Mikro: Runda-spolformade, små-medelstora celler, med sparsam cytoplasma, hyperkromatisk kärna med fingrynigt ev. "salt-och-peppar" kromatin, utan framträdande nukleol. Mest diffus växt, men andra växtsätt kan ses, samt "moulding". Mycket mitoser och apoptoser. Kombination med andra tumörtyper kan ses.

Immun: Oftast positiva för keratin, varierande för neuroendokrina markörer (CD56, synaptofysin, PGP9.5), chromogranin kan vara fokalt positiv med punktformig infärgning i cytoplasman. Kan vara positiva för EMA, TTF1 och punktformigt för CK20. Negativ för vimentin.

Diff: Metastas av småcellig cancer. Småcellig ovarialcancer hypercalcemisk typ.

Prognos: Högmalign.

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

Klinik: 22-77 år, ofta associerad med epitelial eller könscellskomponent.

Mikros: Liknar sin motsvarighet i lungan. Medelstora till stora celler med varierande mängd cytoplasma, ibland prominent nukleol. Varierande mitosmängd, ofta riklig.

Immun: Ofta positiva för pan-CK, CK7, CK20, synaptofysin och chromogranin.

Diff: Carcinoid.

Prognos: Högmalign. Dålig prognos, även vid Stadium I.

Mesoteliala adnextumörer

Adenomatoid tumör (ICD-O 9054/0)

Se beskrivningen i sektionen om tubartumörer. I ovariet ligger dessa ofta i hilus.

Mesoteliom (ICD-O 9050/3)

Kan vara ass. med asbetstosexponering. 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, och ibland caldesmon. Vanligen negativ för BerEP4, MOC31, B72.3, LeuM1 och ER.

Peritoneum

Serösa borderlinetumörer (sBOT) i peritoneum (8442/1, alt. mikropapillär 8460/2), Låggradig Serös Cancer, LgSC (ICD-O 8460/3), Högradig Serös Cancer, HgSC (ICD-O 8461/3), Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3), Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3), Mucinös cancer (ICD-O 8480/3, m.fl. se beskrivningar ovan-

Gliomatos

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

Breda ligamenten (ligamentum latum)**Wolffsk tumör, Femal Adnexal Tumor of probable Wolffian origin (FATWO) ICD-O 9110/1**

(Inkl. McFarland M – 2016, Howitt BE – 2018)

Klin: Ovanlig. 15-87 år, huvudsakligen postmenopausala. Ses huvudsakligen paratubalt/ovarialt i anslutning till ligamenten, där de mesonefriska (Wolffska) gångresterna finns. Oftast överraskningfynd

Makro: Unilaterala, solida, eller med inslag av cystor, ev. med ett svampigt inslag, ofta lobulerade (el. ”bosselated” - med protuberanser), <1 - >25 cm, grå-vit-beige, 2-20 cm. Ffa stora tumörer kan ha inslag av nekros och blödning.

Mikro: Epiteloida och spolformade celler. Kubiska-cylindriska ev. platta i cystorna. Hobnailceller kan ses. Vanligen lugn bild med få mitoser.

Arkitektur - kombination av cystor av varierande storlek, såll(sieve)-liknande, tätt packade, ibland retiforma el. trabekulära, med grenande, slingrigt och anastomoserande växtsätt, solida foci. Homogen eosinofil sekretion kan ses.

Stromat kan variera från ett fint nätverk till områden med hyalinisering.

Immun: Positiva för pan CK, vimentin

Varierande för CD10 (apikalt), CK7, WT1, calretinin, inhibin, c-kit/CD117, TTF1, HNF1b, AR, SMA, GATA3.

Negativ el. endast fokalt positiv för EMA, ER och PGR. Negativa för mCEA och SF1.

- GSTM (Glutathione S-transferas mu) kan skilja dessa mot tumörer av Müllerskt ursprung. (Crum CP – 2018)
- Enl. Nucci/Oliva 2014 Positiva för EMA i 20%, Pax8 kan vara positiv.

- Enl. Blaustein 2011: AR är ofta positiv. CK20 negativ.

Gen: 3 små serier har visat förändringar i CTNNB1, MET, CDKN2A, BRAF, and PIK3CA

Histogenes: Förmodas utgå från de wolffska/mesonefriska resterna.

Diff: Könsträngs-stromatumörer inkl. Sertoli eller Sertoli-Leydig-tumörer och Granulosacellstumörer. Ovarialcancer ffa endometrioid och serös cancer. Saknar atypi och mitotisk aktivitet. Ej skivepiteldifferentiering som i endometrioid cancer.

Prognos: Vanligen begränsad växt med god prognos, ett fåtal har debuterat med spridning, eller betett sig malignt efter resektion, dessa är associerad med, men ej alltid atypi och ökad proliferation.

IX. Administrativt

1. Eftergranskning, konsult, 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 40% av sin arbetstid vid 100% tjänstgöringsgrad jobbar med gynekologisk patologi, deltar på kurser i gynekologisk patologi, minst en kurs/konferens per år, samt att personen deltar i MDK (multidisciplinär konferens). Vederbörande patolog bör arbeta på universitetsklinik.

Kodning

Vi hänvisar till de ICD-O koder som publicerats i WHO 2014. 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 2014, samt några ytterligare tumörer.

Blandat (mixed) adenocarcinom – kan markeras med en speciell kod, alt. används en kod för varje typ som överstiger 10 %.

<u>Tumörtyp</u>	<u>ICD-O kod</u>
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 Tubar Intraepitelal 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
Seromucinös cancer	8474/3
Skivepitelcancer in situ	8070/2

Skivepitelcancer	8070/3
Odifferentierad cancer	8020/3
Carcinosarkom	9780/3
Peritoneal inklusionscysta	9055/0
Adenomatoid tumör	9054/0
Hög differentierad papillärt mesoteliom	9052/0
Malignt mesoteliom	9050/3
Wolffsk tumör (FATWO)	9110/1
Urotelial cancer (KOLLA)	8120/3
Adenoidcystisk cancer	8200/3
Papillärt cystadenom	8450/0
Hepatoid cancer	
Solid pseudopapillär tumör	8452/1
Tumör i rete ovarii, adenom	9110/0
Tumör i rete ovarii, adenocarcinom	9110/3
Småcellig cancer, hypercalcemisk typ	8044/3
Småcellig cancer, pulmonell typ	8041/3
Wilms tumör	8960/3
Paragangliom	8693/1
Ependymom	9391/3

Kvalitetsmätning

KVAST-rekommendation på kvalitetsindikator för internt kvalitetsarbete för Ovarium T87, Tuba T86 och Peritoneum TY44

Höggradig Serös Cancer (75%)
 Endometrioid cancer (10-15 %)
 Låggradig Serös cancer (5 %)
 Klarcellscancer (6 %)
 Mucinös cancer (3-4%)
 (Adenocarcinom - används endast i undantagsfall)

X. Övrigt

Redaktör för dokumentet: Anna Måsbäck, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Övriga medverkande:

Angeliki Papagiannopoulou, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Anne-Marie Levin Jakobssen, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Claudia Mateoiu, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Joseph Carlson, Klinisk Patologi, Karolinska sjukhuset, Solna

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

Diana Taslica, Klinisk Patologi, Akademiska Universitetssjukhuset, Uppsala

Övriga medlemmar i Gyn-KVASTgruppen 2019:

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

Henrik Edvardsson, Klinisk patologi, Centralsjukhuset, Karlstad

Barbara Gurtl-Lackner, Klinisk Patologi, Karolinska sjukhuset, Solna

Annika Pattey, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Umeå

Eva Lundin, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Umeå

Detta dokument är godkänt av Svensk förening för patologi, 8 oktober 2019

Tidigare versioner: 2012 och 2015.

Länkar till gällande onkologiska vårdprogram:

<https://www.cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram>

Referenser

Baslitteratur, böcker:

1. **WHO** classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Eds. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. International Agency for Research on Cancer. (IARC), Lyon, **2014**. ISBN 978-92-832-2435-8
2. **WHO Classification of tumours of the digestive system** IARC, Lyon **2010** Eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. ISBN 978-92-832-2432-7
3. **Crum CP**, Nucci MR, Howitt BE et al. Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology. 3rd ed, Elsevier, **2018** ISBN 978-0-323-44732-4
4. **Kurman RJ**, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th edition. Springer Verlag, **2011** ISBN: 978-1-4419-0488-1
5. **Nucci MR, Oliva E** (Eds.): Diagnostic pathology. Gynecological Amirsys publishing inc. **2014**, ISBN 978-1-931884-60-0

Kompletterande tidningsartiklar:

6. **Albarrecin CT** Differential expression of MUC2 and MUC5AC mucin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. *Hum Pathol* **2000**;31:672-677.
7. **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.
8. **Bass BP**, Engel KB, Greytak SR, Moore HM. A review of preanalytical factors affecting molecular, protein, and morphological analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) tissue: how well do you know your FFPE specimen? *Arch Pathol Lab Med*. **2014** Nov;138(11):1520-30. PMID: 25357115
9. **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.
10. **Bigé 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
11. **Colombo N** et al High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Ref Int J Gynecol Cancer*, **2019**;29:728–760)
12. **DeLair D**, et al. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol*. **2011**;35(1):36-44.
13. **Doig T and Monaghan H**. Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Cancer* **2006**;16:36-40

14. **Enamoto T**, Aoki D, Hattori K et al. The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer: CHARacterizing the cross-sectional approach to Ovarian cancer geneTic TESting of BRCA (CHARLOTTE). *Int J Gynecol Cancer* **2019**;29:1043-49
15. **Escobar J**, Klimowicz AC, Dean M et al Quantification of ER/PGR expression in ovarian low-grade carcinoma. *Gynecol Oncol* **2013**;128:371-76.
16. **Gwin K**, Wilcox R, Montag A. Insights into selected genetic disease affecting the female reproductive tract and their implication for pathologic evaluation of gynecologic specimens. *Arch Patol Lab Med* **2009**;133:1041-1052
17. **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.
18. **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
19. **Howitt BE**, Nucci MR. Mesonephric proliferations of the female genital tract. *Pathol* **2018**;50(2)-141-50
20. **Ji H** et al. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* **2002**;21:391-400
21. **King L**, Gogoi RP, Hummel C et al. Malignant Brenner: Two case reports. **2018**;20:e00082
22. **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
23. **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.
24. **Köbel M** Kalloger SE, Bker PM et al Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible. *Am J Surg Pathol* **2010**;34:984-93
25. **Köbel M**, Ronnett BM, Singh N et al. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. *Int J Gynecol Pathol* **2019**;38:S123–S131.
26. **Lang SM**, Mills AM, Cantrell LA. Malignant Brenner tumor of the ovary: Review and case report. *Gynecol Oncol Rep* **2017**;22:26
27. **Magrill J**, Karnezis A, Tessier-Cloutier B et al. Tubo-ovarian transitional cell carcinoma and High-grade serous carcinoma subtly different immunohistochemistry profiles., *Int J Gynecol Pathol* **2018**, E-pub)
28. **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.
29. **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
30. **Maniar KP**, Wang Y, Visvanathan K et al. *Am J Surg Pathol* **2014**;38:743-755 Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors.
31. **Matias-Guiu X**, Stewart CJR. Endometriosis associated neoplasia *Pathol* **2018**;50(2):190-204

32. **McCluggage WG** Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol* **2012**;65:596-600
33. **McFarland M**, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. *Histopathol* **2016**;68:1013-20.
34. **McKenny JK**, Gilks CB, Kalloger S et al. Classification of extraovarian implants in patients with ovarian serous borderline tumors (Tumors of low malignant potential) based on clinical outcome. *Am J Surg Pathol* **2016**;40(9):1155-63
35. **Medeiros F**, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* **2006**;30:230-36
36. **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
37. **Nebgen DR**, Huteau J, Holman LL et al. Bilateral salpextomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA ½ mutations. *Gynecol Oncol* **2018**;150(1):79-84.
38. **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
39. **O'Connell JT** et al. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* **2002**;15:958-972
40. **Ordonez NG**. Value of PAX8 immunostaining in tumor diagnosis: A review and update. *Adv Anat Pathol* **2012**;19:14-151
41. **Provenza C**, Young RH, Prat J. Anaplastic carcinoma in mucinous ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* **2008**;32:383-89
42. **Rabban JT**, Krasil E, Chen L-M et al. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations. *Am J Surg Pathol* **2009**;33:1878-85
43. **Rabban JT**, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumors and sex-cord-stromal tumors. *Histopathol* **2013**;62:71-88
44. **Ricci F**, Affatato R, Carrassa L et al. Recent insights into mucinous ovarian carcinoma. *Int J Mol Sci* **2018**;19:1569
45. **Roma AA**, Masand RP. Ovarian Brenner tumors and Walthard nests: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol* **2014**;45:2417-22
46. **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
47. **Ritterhouse LL**, Wu EY, Kim WG et al. Loss of SMAD4 protein expression in gastrointestinal and extra-gastrointestinal carcinomas. **2019** (e-pub ahead of print) PMID 31054158
48. **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
49. **Seidman JD**, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. *Am J Surg Pathol* **2003**;27: 985- 93
50. **Shin JH** et al. CK7, CK20, CDX2 and MUC2 immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma. *Jap J Clin Oncol* **2010**;40(3):208-213.

51. **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.
52. **Singh N** et al High-grade serous carcinoma of tubo-ovarian origin: recent developments. *Histopathol* **2017**;71(3):339-356
53. **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
54. **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 Mining *Int J Gynecol Pathol* **2016**;35(3):191-208
55. **Tang W**, Tang W, Liu R, Yan Y, et al. Expression of estrogen receptors and androgen receptor and their clinical significance in gastric cancer. *Oncotarget* **2017**;8(25):40765–77.
56. **Usubütün A** et al. Omentectomy for gynecologic cancer. How much sampling is adequate form microscopic examination. *Arch Patol Lab Med* **2007**;131:1578-81
57. **Vang R** et al. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: Gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *Int J Gynecol Pathol* **2006**;35:83
58. **Vang R**, Shih IeM, 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
59. **Woodard AH** , Yu J, Dabbs DJ et al NY-BR-1 and PAX(immunoreactivity in breast, gynaecologic tract, and other CK7+ carcinomas: potential use for determining site of origin. *Am J Clin Pathol* **2011**;136(3):428-35
60. **Yasunaga M**, Ohishi Y, Oda Y et al. Immunohistochemical characterisation of Mullerian mucinous borderline tumors: possible histogenetic link with serous borderline tumors and low-grade endometrioid tumors. **2009**;40:965-74