

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn: Livmoderkroppscancer		Dok.nr:	
Framtaget av: GYN-KVAST	Utgåva:	Fastställt: 2025	Sidor: 1(25)

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av penistumörer utformade av KVAST (Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk Förening för Patologi)

Detta KVAST-dokument omfattar

I. Innehållsförteckning

Förkortningar

II. Klinisk bakgrundsinformation

III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

IV. Anamnestisk remissinformation

V. Standardiserade provhantering och utskärning på patologlaboratoriet

VI. Redovisning av biomarkörsanalysens resultat

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

VIII. Information i remissens svarsdelen

IX. Administrativt

- SNOMED-koder
- Kvalitetsindikatorer

X. Övrigt

- KVAST-gruppens medlemmar
- Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet
- Länk till nationellt vårdprogram
- Multidisciplinär konferens (MDK)
- SVF – Standardiserat Vårdförlopp för endometriecancer
- FIGO stadieindelning

XI. Referenser

1
2
3
5
6
6
9
10
17
19
20
22

Förkortningar

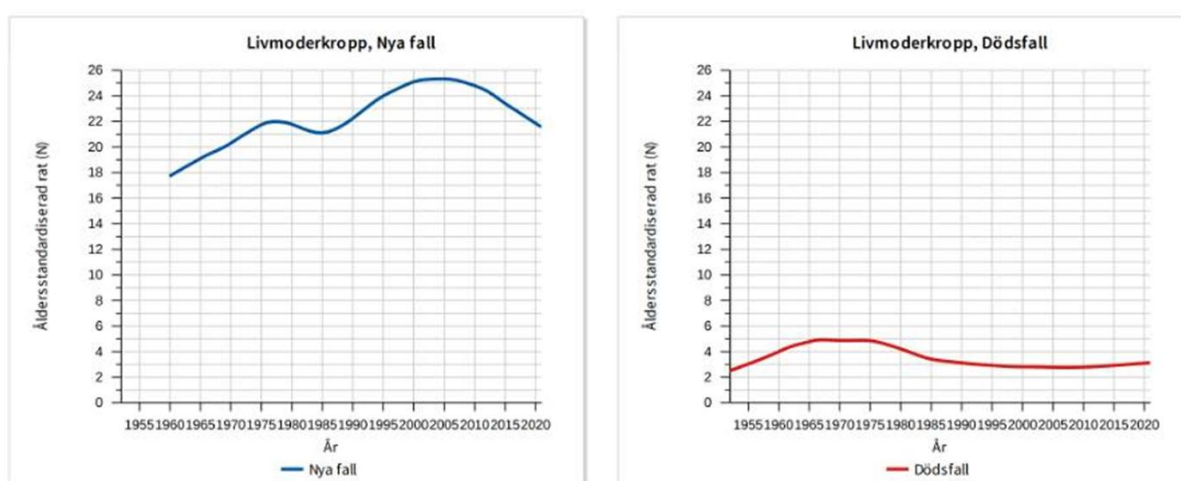
AMACR	Alpha-methylacetyl-CoA racemase
ARID1A, ARID1B	AT-rich interactive domaine-containing protein 1A resp 1B
CK	Cytokeratin
EIN	Endometrioid intraepitelial neoplasia
EMA	Epitelialt Membranöst Antigen
ER	Östrogenreceptor
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hematoxylin och eosin
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HMGA2	High-mobility group AT-hook 2
HNF1b	Hepatocyte nuclear factor 1 beta
HPV	Human Papillom Virus
IMP3	IMP U3 small nucleolar ribonucleoprotein 3
MMR	Mismatch Repair Protein
MSI	Mikrosatellitinstabilitet
PAX	Paired box gene
PGR	Progesteron
POLE	Polymeras epsilon
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
SEC	Serös endometriecancer
SEIC	Serös endometriell intraepitelial cancer
SMARCA4 (BRG1)	ATP-dependent chromatin remodeler SMARCA4 (Transcription activator BRG1)
SMARCB1 (INI-1)	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member (integrase interactor 1)
TTF1	Thyroid transcription factor 1
WHO	World Health Organization
POLEmut	DNA polymerase epsilon exonuclease domain mutation
P53abn	P53 abnormal
MMRd	MMR defekt
NSMP	Non specific molecular profile

II. Klinisk bakgrundsinformation

Livmoderkroppscancer är den vanligaste gynekologiska cancersjukdomen i Sverige och den sjätte vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor. Årligen drabbas knappt 1 400 kvinnor av livmoderkroppscancer i Sverige [1] men dödligheten är förhållandevis låg (se [figur 1](#)).

Att överlevnaden är god beror i första hand på att man hittar sjukdomen i tidigt skede, eftersom patienten tidigt får symtom i form av blödningar och då söker vård.

Figur 1. Antal nya fall per år i Sverige med livmoderkroppscancer samt dödsfall per 100 000 personer. Källa: Nordcan 2023.

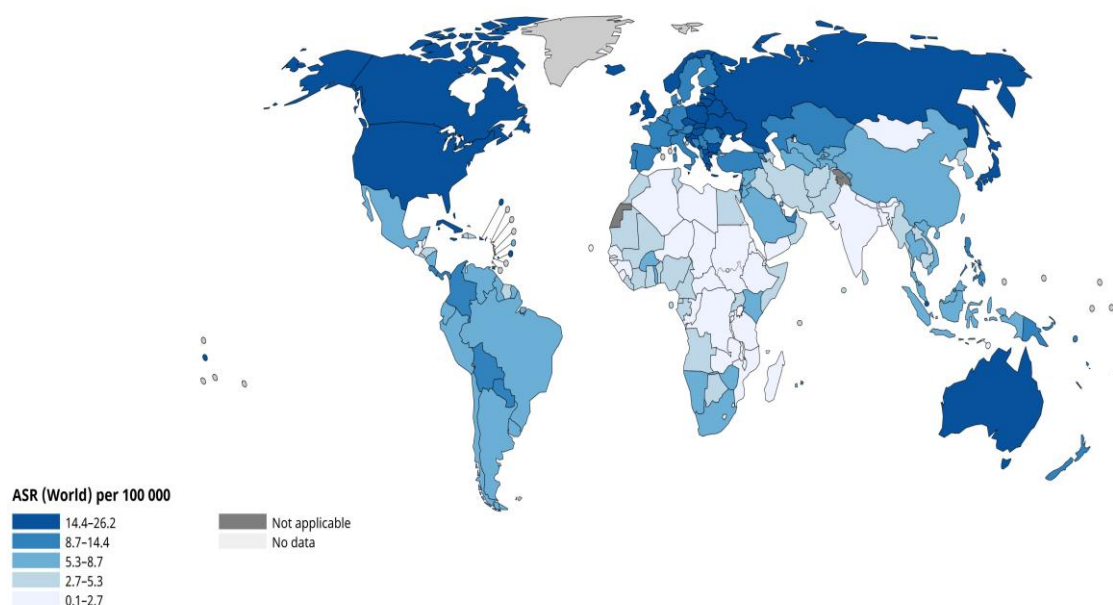


Medianåldern vid insjuknande är 71 år och mycket få kvinnor drabbas före 50 års ålder. Den dominerande subtypen är endometrioid cancer, som är påtagligt associerad till östrogennivå, samt ålder. Mycket talar för att den stigande incidensen som ses i hela västvärlden är associerad med livsstilsfaktorer, eftersom riskfaktorer för livmoderkroppscancer inkluderar övervikt, diabetes mellitus, sen menopaus samt en åldrande population. I USA har obesitasepidemin lett till en kraftigt ökad incidens av livmoderkroppscancer, men än så länge har vi inte sett den incidensökningen i Sverige.

Även globalt är livmoderkroppscancer den sjätte vanligaste cancerformen hos kvinnor, med 417 000 nya fall diagnostiserade år 2020, se mer på [World Cancer Research Fund, EndometRICancerstatistik](#).

Antalet nydiagnostiserade fall (incidensen) av livmoderkroppscancer är ojämnt fördelade över världen. Incidensen är högst i västvärlden och lägst i Indien och Afrika (se [figur 2](#)).

Figur 2. Geografisk spridning av livmoderkroppscancer, antal fall per 100 000 kvinnor. Åldersstandardiserad incidens mot världsbefolkningen. Källa: WHO 2022



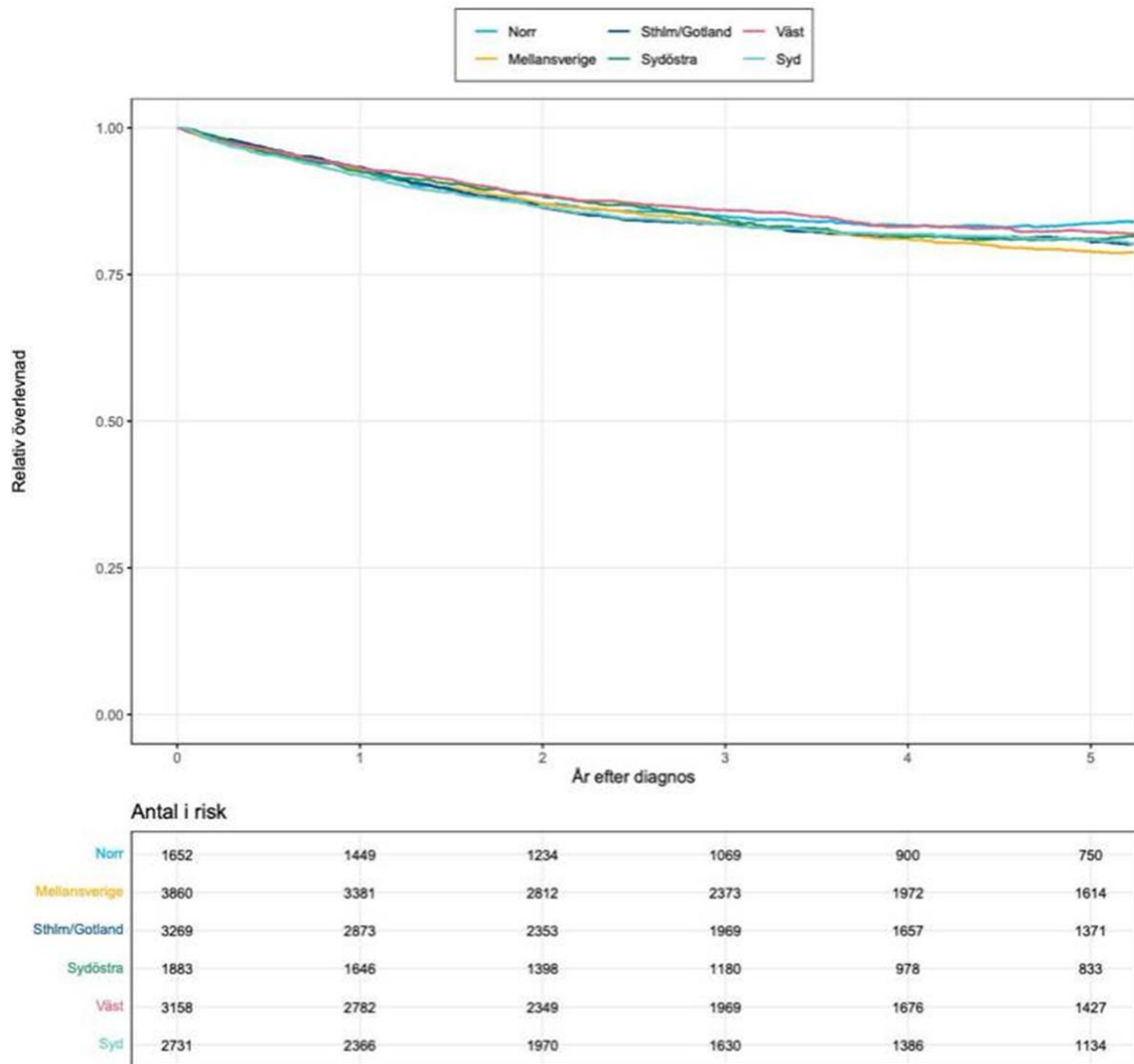
Den relativa överlevnaden i sjukdomen är förhållandevis god och det finns inga signifikanta skillnader mellan de olika regionerna (se [figur 3](#)). Av de 7 572 patienter som registrerats i det nationella kvalitetsregistret 2018–2022 upptäcktes 66 % i stadium I. Det är en lätt sjunkande tendens från vad som angavs i föregående version av vårdprogrammet, som då hade registrerat 71 % i stadium I fram till år 2018.

Detta bör rimligen bero på att det under det aktuella tidsspannet utförts körtelutrymning i större omfattning, och därmed har fler hittats i stadium IIIC än tidigare.

Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som kan ge prognostisk information till klinikerna och ligga som grund till vidare handläggning. Patologen gör en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas typ, utbredning och gradering.

Kliniska data och kvalitet på det insända materialet och kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt för optimal bedömning.

Figur 3. Relativ överlevnad per sjukvårdsregion för livmoderkroppscancer. Diagnosår 2012–2020. Källa: Nationella kvalitetsregistret för gynekologisk cancer.



III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover

Vanligtvis skickas materialet i 10 % neutral buffrad formalin (motsvarande 4 % formaldehydlösning, fosfatbuffrad), men preparat kan med fördel även skickas färskt för omhändertagande, enl. lokala överenskommelser.

För optimal fixering skall formaldehydmängden vara 20 x (minst 10 x) preparatmängden och vid hysterektomi-preparat skall kaviteten vara åtkomlig för formaldehydlösningen, vilket kan uppnås om uterus öppnas antingen i framväggen eller längs sidorna; annars riskerar

tumörvävnaden att degenerera snabbt, vilket gör det svårare att komma fram till korrekt diagnos.

Alternativt kan fixering av corpuskaviteten ske t.ex. med cirkulerande 10% neutral buffrad formalin via pump.

Mycket små eller smala px-bitar kan läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orientering vid paraffinbäddning. Om så önskas kan man skicka materialet orienterat på t.ex. korkplatta.

Preparatburken skall vara märkt med patientens namn och personnummer, samt numrering eller annan identifiering om flera preparat/burkar skickas.

Om remissen skickas elektroniskt skall det finnas identifikationsnummer, som kopplar remiss till rätt preparatburkar.

Ev. avvikelser från gängse hantering skall noteras på medsänd remiss.

IV. Anamnestisk remissinformation

- Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad enligt lokala bestämmelser.
- Identifikation - patientens namn och personnummer.
- Eventuell preoperativ diagnos, inklusive tumörtyp, respektive djupväxt och frågeställning med adekvat anamnestisk information: sjukhistoria, ärftlighet, hormonstatus, hormonbehandling eller annan behandling, relevanta röntgenfynd och laboratedata.
- Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive provtagnings-/operationsmetod och preparatmärkning.
- Vilket datum preparaten är tagna, med fördel, tidpunkt för placering i 10% neutral buffrad formalin, om detta görs före ankomst till patologi-laboratoriet.
- Remitterande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.
- Ev. önskemål om svarsdag.
- Ev. redan utförda tilläggsanalyser (molekylär analys eller immunhistokemi för MMR, p53 och ER) på tidigare biopsimaterial.

V. Standardiserade rutiner för provhantering och utskärning på patologi-laboratoriet

Optimal fixeringstid för material avsett för paraffinbäddning är 24 -36 timmar.

V.1. Anvisningar för provtagning och hantering av endometrieprover (kodat T84)

Endometrieprover inkluderar histologiskt material erhållet genom biopsi, skrapning eller hysteroskopisk resektion av endometriet.

Endometriebiopsier: Om provvolymen inte överstiger det som ryms i två kassetter, ska materialet bäddas och snittas i två nivåer för att säkerställa adekvat diagnostik.

Skrapmaterial och hysteroskopiska resektat: Då dessa provtyper generellt sett ger större provvolym än biopsier, rekommenderas initial bäddning i minst tre dosor. Vid kvarstående misstanke om malignitet, ska resterande material bäddas och analyseras.

Allt polypmaterial bäddas eftersom cancer ibland endast kan ses i en del av en polyp.

Mycket sparsamt eller svåridentifierbart material kan centrifugeras för analys enligt cytologiska metoder (pellet, cellblock o.dyl.)

V.2. Omhändertagande av hysterektomipreparat

Preparat som inkommer färska skall omhändertas så att de blir väl fixerade. För att underlätta fixering kan uterus öppnas antingen längs sidorna/parametrierna eller i mittlinjen i framväggen. Ev. kan utsidan tuschas innan dess.

Om preparatet som inkommer i 10% neutral buffrad formalin består av tjock, kompakt och/eller blodrik vävnad, är det en fördel att skära preparatet innan de centrala, ofixerade delarna hinner degenerera. Alternativt kan man lägga ”fixeringssnitt”, dvs snitt som underlättar att preparatets alla delar väl fixeras.

Oavsett hur uterus är öppnad, ska man kunna orientera preparatet vid utskärning genom att identifiera uterus främre och bakre vägg med hjälp av anatomiska strukturer såsom peritoneumreflexen, ligamentum teres uteri och ovarier. Alla avvikelser skall kunna beskrivas. Tuscha vid behov resektionskanter, t ex. kirurgisk resektionskant paracervikalt.

Hela preparatet skall skivas så att signifikanta förändringar, som inte ses på preparatytan, kan identifieras vid den makroskopiska inspektionen.

V.2.1. Utskärningsanvisningar av benign uterus

Vid hysterektomi pga icke-tumorösa åkommor utan makroskopiska avvikelser är det en fördel om preparatet hanteras så att man kan ta ytterligare bitar, med möjlighet till orientering, om det skulle bli aktuellt.

Uterus kan delas longitudinellt för att få mer lätthanterlig utskärningssituation. Från corpus tas 1–2 bitar som inkluderar endometrium, och om myometriets tjocklek tillåter, bör bitarna även omfatta serosa.

Cervix kan snittas både longitudinellt och vinkelrätt mot cervixkanalen/serosan för att möjliggöra bedömning av resektionskanterna både nedåt och cirkumferent och för att underlätta bedömningen av en eventuell spridning av tumören till cervix stroma. Från portio-endocervix tas 1–2 longitudinella bitar.

Vid makroskopiska förändringar tas representativa bitar även från dessa.

Om adnexa medföljer bäddas fimbriedelen i sin helhet, ett tvärsnitt från tuban och ett tvärsnitt från ovariet.

V.2.2. Utskärningsanvisningar av uterus med EIN och uterus med tumör

Vid tidigare diagnostiserad EIN i endometrieproov utan synlig tumör bör hela endometriet, inklusive övergången mellan endometrium och myometrium, bäddas.

Om synlig tumör föreligger tas bitar som representerar:

- Portio/endocervix: 1-2 bitar om ingen synlig tumör finns
- 1 bit från den mest kaudala tumörväxten mot endocervix, alternativt från isthmus
- Övergång mellan tumör och omgivande endometrium samt transmural bit (d v s vävnadsbit omfattande serosa/parametrier) för bedömning av tumörens djupaste växt.
- Tumör: 1bit/cm av tumörens största diameter. Om tumören mäter <3 cm bör tumören bäddas i sin helhet (*Malpica A, 2019*).
- Om tumör inte identifieras i uterus trots tidigare tumör i skrap då bäddas hela endometrieslemhinnan
- Polyp bäddas i helhet
- Övriga förändringar (myom, adenomyos, endometriosis m.m.)
- Parametrievevnad, 1 bit per sida i avsaknad av avvikande fynd eller annan extrauterin tumorspridning.
- Tuba tvärsnitt nära uterus och hela fimbrialdelen
- Ovarium 1-2 bitar om makroskopiskt icke tumörensagerat

V.2.3. Utskärningsanvisningar av profylaktisk hysterektomi för Lynch sjukdom

Patologer bör informeras om tidigare förekomst av Lynch syndrom för att säkerställa korrekt hantering av provmaterialet. Vid avsaknad av synlig tumör bör hela endometriet, inklusive gränsen mellan endometrium och myometrium bäddas. Därtill tas minst två snitt från det nedre segmentet av livmodern. (*Concin N, 2025*). Snitt från tubor och ovarier tas enligt rutin.

V.3. Utskärningsanvisningar av omentresektion

Vid total omentresektion rekommenderas 1-2 histologiska snitt vid makroskopisk tumör, och 4 snitt vid avsaknad av makroskopisk tumör för att säkerställa detektion av mikrometastaser (*Usubütün A, 2007*).

För omentbiopsier rekommenderas rutinmässigt två histologiska snitt.

V.4. Utskärningsanvisningar av bäckenlymfkörtlar

Varje *sentinel node* snittas i 2,0 mm intervall vinkelrätt mot dess längdaxel och hela sentinel node bäddas in. För analys av sentinel node rekommenderas ultrastaging, vilket inkluderar ytterligare HE snitt och/eller immunhistokemi (IHC) för bredspektrumkeratin. För närvarande finns inget universellt protokoll för ultrastaging; dock bör alla enheter som utför SLN-undersökningar ha en standardiserad procedur för SLN-analys vid endometriecancer (Ref *Burg LC – 2020*).

Övriga *lymfkörtlar* bör bäddas i sin helhet (*Parkash V, 2018*), eller minst till hälften vid förekomst av makroskopiska metastaser (*Niemann TH, 1998*). Materialet bör fördelas så att antalet benigna respektive metastasbärande lymfkörtlar kan specificeras för varje insänd station.

Lymfkörtelstatus är en viktig prognostisk faktor för endometriecancer. Enligt TNM-klassificeringen är makrometastaser större än 2 mm, mikrometastaser är 0,2–2 mm i storlek och/eller består av mer än 200 celler, medan isolerade tumörceller är upp till 0,2 mm i storlek

och upp till 200 celler. Förekomst av isolerade tumörceller leder inte till uppgradering av carcinomet. Dessa kodas med pN0(i+). (Berek, 2023)

VI. Redovisning av biomarkörsanalysens resultat

Molekylär kategorisering

Molekylär kategorisering av endometriecancer bör göras på samtliga endometriecancrar och rekommenderas i första hand att utföras på biopsi/skrapmaterial. Analysen behöver bara upprepas på operationsmaterial vid tidigare otillräckligt material, tvetydiga resultat eller vid förekomst av ytterligare tumörkomponent (Concin, 2025)

För bedömning av POLE av POLE krävs mutationsanalys, medan MMR och p53 status kan bedömas immunhistokemiskt tillsammans med ER.

Mismatch Repair (MMR)-proteinstatus

Metylering av MLH1 är det vanligaste skälet till förlust MLH1-uttryck vid immunhistokemisk analys. I fall av MMRd utan tecken till hypermetylering av MLH1 kommer patienten rekommenderas en tumörgenetisk utredning. MMRd med fynd talande för hypermetylering av MLH1 beror sannolikt på sporadisk och inte hereditär orsak medan MMRd utan tecken till hypermetylering av MLH1, talar för en hereditär orsak. Patienten bör därför erbjudas klinisk genetisk utredning och vidare handläggning.

Fallgropar vid tolkning av MMR-immunhistokemisk analys (Wang 2022)

- MMR-IHC är känsligt för fixeringskvalitet.
- Färgning i lymfocyter kan komplicera bedömningen av tumörkärnor
- Interna positiva kontroller är avgörande för korrekt tolkning av resultaten.
- Ett positivt uttryck på $\geq 90\%$ betraktas som ett intakt MMR-system.
- Mycket svagt eller fokalt uttryck kan observeras vid MMR-brist.
- Svag färgning i tumörceller, med lägre intensitet än i omgivande stroma, bör leda till kompletterande analyser (MSI eller genetisk testning), särskilt för MSH2, MSH6 och PMS2.
- Subklonalt uttryck kan förekomma i en mindre andel fall.
- Punktformad kärnfärgning av MLH1 kan felaktigt tolkas som bevarat uttryck, men ska betraktas som förlorat uttryck.
- Cytoplasmatisk eller membranös färgning ska tolkas som förlorat uttryck.
- Diskrepanser mellan MMR-IHC och genetisk testning kan förekomma i sällsynta fall.

Immunhistokemisk utvärdering av p53 bör rapporteras i fem huvudsakliga mönster av p53-färgning (wild-type, subklonalt uttryck, komplett frånvaro, överuttryck och cytoplasmiskt uttryck); de tre sistnämnda mönstren benämns som abnorma/avvikande/mutations-typ och är starkt prediktiva för en underliggande TP53-mutation.

Subklonal p53 expression ses oftast i POLEmut eller MMRd tumörer och har då ingen signifikant relevans. Vid frånvaro av patogen POLE mutation eller MMRd används en 10%

gräns för att klassa tumören som p53abn (>10 % uttryck) eller NSMP (<10 % uttryck). (Huvila 2023)

Wild-type färgning kännetecknas av en blandning av negativa samt svagt och starkt positiva cellkärnor. Komplet frånvaro kräver närvaro av en positiv intern kontroll med färgning av icke-neoplastiska celler såsom lymfocyter, fibroblaster eller endotelceller. Överuttryck mönstret kännetecknas av diffus stark kärnpositivitet som involverar minst 80 % av tumörcellerna, men vanligtvis nästan 100 %. Det cytoplasmatiske mönstret kännetecknas av entydig cytoplasmatiske färgning, som åtföljs av en variabel kärnfärgning (Köbel 2019)

"Multipla klassificerare" är patienter med endometriecancer (EC) som kan ha mer än en genetisk avvikelse. Andelen "multipla klassificerare" uppskattas till cirka 3–6 %, men kan vara ännu högre (upp till cirka 11 % av EC-fallen) om TP53-mutationsanalys används istället för p53-immunfärgning. Det har föreslagits att patienter med POLEmut-p53abn endometriecancer har liknande prognoser som POLEmut-subtypen och därför bör behandlas som POLEmut-patienter. Patienter med MMR-brist och onormal p53-uttryck bör klassificeras som MMRd-subtypen. För patienter med MMRd-POLEmut har det föreslagits att de ska klassificeras som POLEmut om en patogen POLE-mutation identifieras eller om mutationen motsvarar någon av de elva vanligaste patogena POLE-varianterna (Galant, N 2024).

Immunhistokemisk analys av östrogenantikropp rekommenderas för samtliga endometriecancer för att underlätta subtypning och har därtill prognostisk betydelse i NSMP gruppen. Bör rapporteras som procentuellt värde. Ett gränsvärde för positivitet har föreslagits till >10 % positiva tumörceller. (Jamieson A, 2023) (Vermij L, 2023)

Ytterligare immunhistokemisk analys bör utföras vid behov för att säkerställa en korrekt morfologisk bedömning av tumörer.

VII. Rekommenderade klassifikationssystem

Endometriecancer klassificeras enligt WHO 2020 (1). I den nya stadieindelning FIGO 2023 tar man hänsyn till såväl tumörhistologi och molekyllär subtyp som anatomiska parametrar inklusive kärlinväxt.

FIGO 2023 stadieindelning – översatt till svenska

Stadium I Tumören är begränsad till corpus uteri och ovarium^a

- IA** Tumör begränsad till endometriet eller låggradig endometrioid med invasion < 50 % av myometriet eller tumör med POLE-mutation
- IA1** Låggradig endometrioid begränsad till endometriet (utan myometrievinvasion) eller inom en polyp
 - IA1mpOLEmut** POLEmuterad tumör, begränsad till corpus uteri eller med nedväxt i cervix, alla histologier, oavsett LVSI^b.
 - IA2** Låggradig endometrioid tumörtyp med <50% invasion i myometriet, ingen eller fokal LVSI
 - IA3** Låggradig endometrioid i corpus uteri och ovarium^a

- IB** Låggradig endometrioid med $\geq 50\%$ invasion av myometriet, ingen eller fokal LVSI
- IC** Högrisk histologi^c begränsad till endometriet (utan myometrieinvasion) eller inom en polyp

Stadium II Tumör som invaderar cervixstroma utan extrauterin växt, alternativt tumör med LVSI^b, alternativt tumör med högrisk histologi med myometrieinfiltration

- IIA** Låggradig endometrioid med invasion i cervixstroma
- IIB** Låggradig endometrioid med LVSI (extensiv)
- IIC** Högrisk histologi^c med invasion i myometriet
- IICmp53abn** p53abnormal tumör, begränsad till corpus uteri eller med invasion i cervixstroma, för alla histologier med någon grad av myometrieinvasion

Stadium III Lokal och/eller regional spridning av tumören oavsett histologi

- IIIA** Invasion av uterus serosa och/eller adnex genom överväxt eller metastasering
- IIIA1** Spridning till ovarium och/eller tuba (förutom när kriterier för stadium IA3 är uppfyllda)
- IIIA2** Engagemang av uterus subserosa eller genomväxt av serosaytan
- IIIB** Metastasering eller spridning till vagina och/eller parametrium eller peritoneum i lilla bäckenet
- IIIB1** Metastasering eller spridning till vagina och/eller parametrier
- IIIB2** Metastasering till peritoneum
- IIIC** Metastasering till lymfkörtlar i lilla bäckenet och/eller paraaortalt^d
- IIIC1** Metastasering till pelvina lymfkörtlar
- IIICi** Mikrometastaser
- IIICii** Makrometastaser
- IIIC2** Metastaser till paraaortala lymfkörtlar upp till njurvsnivå
- IIIC2i** Mikrometastaser
- IIIC2ii** Makrometastaser

Stadium IV Spridning till/inväxt i urinblåse- eller tarmmukosa eller fjärrmetastasering

- IVA** Inväxt i urinblåse- och/eller tarmmukosa
- IVB** Peritoneal metastasering ovan lilla bäckenet
- IVC** Fjärrmetastaser inkluderande lymfkörtlar utanför bukhålan eller ovan njurvsnivå eller till lunga, lever, övriga parenkymatösa organ, hjärna och skelett

^a Låggradig endometrioid cancer synkront i endometrium och ovarium har god prognos om alla följande kriterier är uppfyllda: 1) inte mer än 50% invasion i myometriet 2) Ingen LVSI 3) inga andra metastaser 4) ovarialtumören är unilateral och har ingen växt på ytan (motsvarar pT1a).

OBS! Uppfylls alla ovan kriterier ska de här tumörerna enbart klassas som diagnos corpuscancer, dvs ingen ovarialcancerdiagnos ska sättas.

^b LVSI= lymfovaskulär invasion (lymfovacular space invasion), enligt WHO 2021: extensiv ≥ 5 kärl involverade

^c Högrisk histologi: höggradigt endometrioid, seröst adenocarcinom, klarcellscancer, carcinosarkom, mesonephric-like carcinoma och odifferentierade samt andra ovanligare aggressiva tumörtyper.
OBS! Den enda histologin som betraktas som lågrisk är låggradigt endometrioid.

^d Isolerade tumörceller (ITC) ska dokumenteras med (+) och betraktas som pTN0 (+).
Mikrometastaser är 0,2-2mm och/eller >200 celler. Makrometastaser är >2 mm.

Prekursor-lesioner i endometrium

Hyperplasi utan atypi

Ökad generell proliferation av endometriekörtlar och stroma, med varierande arkitektur och oregelbunden distribution av cystiskt dilaterade och grenade körtlar.

Körtel/stroma ration ökat, d v s större än vad man ser i ordinär proliferationsfas eller anovulatorisk slemhinna.

En riskfaktor är östrogenpåverkan och diagnostiseras ffa i perimenopaus, gestagenbehandling förändrar bilden. 1-3% progredierar till endometrioid cancer.

Diff. diagnos: Polypdelar. Anovulation/förlängd proliferationsfas, oregelbunden - störd (disordered) proliferation.

Atypisk hyperplasi / Endometrioid intraepitelial neoplasi (EIN)/ (M83802)

EIN samexisterar med adenocarcinom i 1/4-1/3 av fallen.

Arkitekturell komplexitet med prolifererande körtlar med grenad arkitektur och körtel/stromaratio >1. Genetiskt associerad med Lynchs syndrom och andra tillstånd som ger ökad risk för endometrioid corpuscancer (t.ex. PCO – Polycystiskt Ovarialsyndrom).

Cytomorfologi: Förekomst av cell-/kärnatypi, t.ex. ökad kärn-/cytoplasmaratio, förekomst av klumpigt kromatin, prominenta nukleoler, kärnpleomorfi och rundade cellkärnor med polaritetsförlust som avviker från benigna endometriefragment.

Mått: ≥ 1 mm i linjär dimension. Om förändringen är mindre, omnämns detta i utlåtandet, men utan kategorisk EIN-diagnos.

Önskvärt, enl. WHO 2020 är immunhistokemi med bedömning av ev. aberranta uttryck av PTEN, PAX2 eller MMR-proteiner. Användning av PTEN, PAX2 och Betacetenin kan vara ett hjälpsamt verktyg vid diagnos (Aguilar M, 2022) (Lucas E, 2023).

Differentialdiagnoser:

- Basalisslemhinna
- Hormonpåverkan och olika typer av metaplasi resp. störd proliferation (anovulation el. dyssynkron slemhinna) (även EIN kan dock ha metaplastiska inslag)
- Endometriepolyper
- Artefakter (telescoping, sammanpressade lösa körtlar)
- Cystisk atrofi
- Isthmusslemhinna, "lower uterine segment"
- Sekretoriska förändringar
- Endometrit
- Övergång i endometrioid cancer FIGO grad 1 diagnostiseras vid:
 - "back-to-back" glandulär arkitektur helt utan mellanliggande stroma, samt områden med sammanflytande kribriforma eller labyrintliknande strukturer
 - Konfluerande områden bör överstiga 2 mm. (A. Malpica, 2010)

- solida foci som inte representerar skivepitelmetaplasi
- komplext grenade och slingriga körtlar med papillära glandulära strukturer
- desmoplastisk stromareaktion
- vid mucinös tumör mer svårvärderade fynd, vid diagnostik med tyngdpunkt på kribriforma eller solida områden samt atypi

Serös intraepitelial endometriecancer diskuteras ihop med serös cancer nedan.

Epitelial endometriecancer

Endometriecancer har analyserats med helgenomssekvensering inom The Cancer Genome Atlas (TCGA)-projektet och man har identifierat 4 grupper med mutationsmönster som analyserats vs prognos.

1. POLE (Polymeras epsilon) ultramuterade - med god prognos
2. MMRd/MSI high - associerad med intermediär prognos.
3. NSMP - med intermediär prognos
4. p53abn- med dålig prognos.

Detta har överförts till klinisk miljö med:

1. Riktad POLE-analys (Targeted POLE sequencing)
2. MMR-proteiner via immunhistokemi för MSI
3. Immunhistokemi med p53 för "High-copy-numbers".
4. Övriga, ingen specifik profil

Denna nya molekyllära klassificering håller nu på att implementeras i samtliga regioner i enighet med det nya Nationella Vårdprogrammet. Molekyllärklassificeringen är också en del av den nya stadiindelningen (FIGO 2023).

Endometrioid cancer (M83803)

Den vanligaste histologiska typen är endometrioid cancer som utgör cirka 80 % av all epitelial endometriecancer, 90 % är över 50 år vid diagnos.

Endometrioid typ har ofta skivepiteldifferentiering vilket ses i 20–50 %, samt mucinöst eller sekretoriskt inslag (glykogenvakuoler). Ciliering kan ses och arkitekturen kan vara villoglandulär.

Vid samtidig endometrioid ovarialcancer har det visats en klonal likhet men prognosen är god och tumörerna kan behandlas konservativt motsvarande två simultana, primära tumörer om:

- Båda tumörerna är lågradiga
- Invasion av mindre än halva myometriets tjocklek
- Ingen spridning till andra lokaler
- Frånvaro av utbredd kärlförekomst i båda lokalerna

Dessa tumörer ska inte SNOMED kodalas som ovarialcancer och kommer att stadielindas enligt FIGO 2023 som IA3.

Gradering:

Differentieringsgrad i endometrioid adenocarcinom anges enligt FIGO-systemet. Skivepiteldifferentiering och morulabildning ska ej räknas med i bedömningen av andelen solid tumörkomponent. Vid höggradig nukleär atypi i mer än 50 % av cellerna, uppgraderas tumören till nästkommande FIGO-grad, men annan tumörtyp måste först uteslutas. De andra subtyperna graderas ej.

Binär gradering enligt FIGOs kriterier, rekommenderas, enl. WHO 2020, bl.a. då reproducerbarheten mellan FIGO grad 1 och 2 har varit låg och utan klinisk betydelse. Enl. gynekologiska kvalitetsregister har grad 1- resp. 2-tumörer utgjort ca 50 % och 35 %, motsvarande ca 85 % låggradiga, och grad 3 (motsvarande höggradiga) har utgjort 15 %. (Soslow RE - 2019).

Låggradig endometrioid cancer:

- FIGO grad 1: mindre än 5 % solid tumörkomponent.
- FIGO grad 2: 5–50 % solid tumörkomponent.
- Denna grupp bör visa negativ/fläckig p16-färgning och vara ER samt PGR-positiv.

Höggradig endometrioid cancer:

- FIGO grad 3: mer än 50 % solid tumörkomponent.
- Denna kan vara svår att skilja från serös endometrie cancer och förlust av ARID1A, PTEN och MMR-proteiner talar för endometrioid typ.

Abnorm/aberrant p53-infärgning ses i 2-5% av låggradig och i 20 % av höggradig endometrioid cancer.

Indelning i FIGO grad 1 vs 2 kan önskas vid sällsynta tillfällen inför ev. fertilitetsbevarande behandling.

Serös endometrie cancer (SEC, M8441/3), inkl. Serös Endometriell Intraepitelial Cancer (SEIC, M8441/2)

Serös cancer utgör ca 10 % av de uterina adenocarcinomen. De serösa tumörerna är högrisktyp och ska inte graderas. Serös cancer uppträder ofta i ett atrofiskt endometrium eller/och i en endometrie polyp.

SEIC är en icke invasiv variant av serös cancer som oftast uppträder i pre-existerande atrofiskt endometrie-epitel. Risk för spridning finns även vid intraepitelial växt utan infiltration, vilket bör påpekas i PAD-svaret.

Mikroskopiskt har SEC ett varierande växtsätt. För diagnos är det önskvärt med komplex papillär eller glandulär arkitektur. Cellerna bildar ofta en oregelbunden yta i körtellumina, och slitsformade spatier. Även solid växt förekommer.

Körtelbildande serös cancer kan vara svåra att differentiera mot endometrioid typ.

Immunhistokemiskt ses abnorm/aberrant p53-infärgning och ofta diffus p16-infärgning, sekundärt till p53-mutationen. Her2 kan vara överuttryckt i >30%, men abberant infärgning för PTEN, ARID1A och MMR är ovanligt.

Dubbelnegativitet för ER och PGR är vanligare vid serös än vid endometrioid cancer.

WHO 2020 rekommenderar diagnos vid ett höggradigt adenocarcinom med komplex papillär och/eller glandulär arkitektur. Önskvärt är även abnorm p53 infärgning och diffus p16 vid immunhistokemi.

Klarcellig cancer (M83103)

Klarcellig cancer utgör ca 1-6% av all endometriecancer och är en högrisktyp som inte ska graderas, 5-års-överlevnaden är 55-78%.

Cellerna är arrangerade i blandade arkitektoniska mönster med papillära formationer, tubulocystiska strukturer eller solid växt. Histologiskt ser man polygonala, kubiska, platta eller hobnail-liknande celler med klar eller eosinofil cytoplasma. Kärnatypin är åtminstone fokalt höggradig. Ofta ses hyaliniserat stroma och hyalina kroppar i den papillära tumörkomponenten. Mitosrikedomen är ofta låg, men kan variera mycket.

Differentialdiagnostiska svårigheter kan föreligga med sekretoriskt inslag i endometrioid cancer och även serösa cancrar. Även områden med skivepitelmetaplasi i endometrioid cancer kan likna klarcellscancer, men typiska endometrioida körtlar brukar då också ses. Arias-Stellas fenomen ter sig också klarcelligt men har låg proliferationsaktivitet och ofta ses samtidig deciduaförekomst.

Immunhistokemisk utredning med:

Negativt eller fokalt uttryck för östrogen- och progesteronreceptorer

Napsin A, är positiv i 55-92%, ofta fokalt

AMACR (P504S) är positiv (ofta fokalt) i 77-88%

HNF1β är positiv i 67-100% (men med lägre specificitet)

p53-infärgningen är abnorm/aberrant i 22-72%

För diagnos är det, enl WHO, viktigt med den blandade arkitekturen och cytologiska bilden samt önskvärt att immunhistokemi används för att påvisa ett passande utfall.

Odifferentierad och dedifferentierad cancer (M80203)

O- och dedifferentierad cancer är en sällsynt, aggressiv tumorsort med recidiv eller mortalitet i 55-95% av fallen.

Dedifferentierad cancer har en odifferentierad komponent och en samexisterande låggradig komponent vanligen av endometrioid cancer (FIGO-grad 1/2).

Prognosen kan försämrats även vid förekomst som en mindre del av tumören. Association har setts med olika molekyllära fynd bl.a. MMR-brist/MSI (mikrosatellitinstabilitet) och Lynchs syndrom m.m.

Tumören ses ofta med stora polypoida massor som involverar det nedre uterinsegmentet. Nekros är vanligt och cellerna karaktäriseras av ett dyskohesivt växtsätt med relativt uniforma, små till medelstora celler utan organoida formationer samt många mitoser. Negativitet ses i majoriteten av immunhistokemiska färgningar: ER, PGR och E-cadherin. Fokal, ej diffus, epitelial differentiering, ffa i EMA och CK8/18, i form av perinukleära prickar. Pax8 negativ eller fokalt positiv i små kluster. Chromogranin A och synaptofysin kan vara positivt i en mindre del av tumören, oftast <10%. Vimentin brukar dock vara positivt.

Viktigt för diagnos är, enl. WHO:

- Odifferentierad histologi med passande immunfenotyp.
- Önskvärt är även påvisande av förlust av SMARCA4 (BRG1), SMARCB1 (INI1) eller båda ARID1A och ARID1B.

Blandade (mixed) carcinom (M83233)

Blandad endometriecancer är ovanlig och sammansatt av minst 2 olika histologiska typer varav minst en har höggradig morfologi motsvarande serös eller klarcellscancer. Även små mängder (< 5 %) verkar försämra prognosen, varför detta ska anges , men utredning avseende MMR och POLE-muterad endometrioid cancer bör först uteslutas enl. ovan. Conlon N – 2020

Önskvärt är att de olika komponenterna påvisas vid immunhistokemisk färgning. Kodning med M83233, Blandat (Mixed) adenocarcinom gör detta sökbart.

Mesonefriskt adenocarcinom (M9110/3) samt Adenocarcinom, "mesonephric-like" (M9111/3)

Ovanlig variant ca 1% av uteruscanceren. Typen är vanligare i cervix. Många har KRAS-mutation.

Varierande histologiskt mönster, med måttligt atypiska kärnor, ofta kantiga och med överlappning. Arkitektoniskt ses små körtlar där luminal eosinofili dominerar och blandning av papillär, duktal, retiform, solid resp. spolcellig arkitektur. För den mesonefriska typen är det en fördel om tumören ter sig utgående från mesonefriska rester eller dess lokal inne i uterusväggen,

Immunhistokemiskt ses, i typiska fall, ER- och PGR-negativa, wild-type p53, diffus GATA3 utom i de solida eller spolformiga områdena med varierande andel positivitet för TTF1 (kan vara intensivt), calretinin och CD10 (luminalt).

Det finns endast begränsad information avseende prognos.

Skivepitelcarcinom, primärt i endometrium (M80703)

Sällsynt tumörtyp som ses i <0,5% av endometriecanceren. I de beskrivna fallen gäller det vanligen postmenopausala patienter med kronisk endometrit och utbredd skivepitelmetaplasi (ichtyosis uteri) pga cervikal stenosis och liknande. Skivepitelcancer från cervix (HPV-relaterad) skall uteslutas liksom endometrioid cancer med mycket utbredd skivepiteldifferentiering.

Mucinöst adenocarcinom av intestinal typ (M8144/3)

Sällsynt variant där metastas från GI-trakten skall uteslutas liksom endometrioid variant med mucinös differentiering. Mucinproducerande körtlar med låg kärnatypi och ev. förekomst av bägarceller. Bild liknande mucinöst adenocarcinom av gastrisk typ i cervix. Förlust av MMR-proteiner kan ses.

Carcinosarkom (M89803)

Carcinosarkom betraktas som en epitelial tumör med sarkomatös differentiering. (Tidigare nomenklaturen malign Müllersk blandtumör rekommenderas inte.)

Både den epiteliala och den sarkomatösa komponenten är höggradiga. Carcinosarkom sitter ofta i fundus och visar oftast ett polypöst växtsätt. 5-års-överlevnad 60% vid stadium I-II och 10% vid stadium IV. Faktorer för sämre prognos är:

- Storlek >5 cm
- Myometrieinvasion > 50%
- Lymfovaskulär invasion
- Sarkomatös överväxt
- Serös epitelial histologi
- Rhabdoid heterolog komponent

Önskvärt enl WHO 2020 är immunhistokemisk konfirmation av specifik mesenkymal differentiering (t.ex. rhabdoida celler).

Neuroendokrina tumörer

Neuroendokrin cancer är mindre vanliga än i cervix, och representerar < 1 % av endometrieccancern, dessa är inte beskrivna i WHO 2020. Vid misstanke om detta sök information inom cervixpatologi, alt. WHO för endokrina eller gastrointestinala tumörer.

VIII. Information i remissens svarsdel

Endometriebiopsi/-skrap och eventuellt cervixskrap

Materialmängden ska bedömas i förhållande till kvinnans ålder, menopausstatus, eventuell hormonbehandling och andra anamnestiska uppgifter. Enl. A Sakhdari - 2016 så var 10 epitelremsor eller mer ett bra mått för minsta mängd hos postmenopausala kvinnor (> 60 år), för att inte missa malignitet, medan nästan 1/5 missades om materialmängden var mindre.

Om materialet är för sparsamt för säker diagnos skall detta kommenteras. I sådana fall är det viktigt att bedöma eventuell (oväntad) mitotisk aktivitet och/eller cellatypi, och immunhistokemisk färgning med proliferationsmarkör och p53/p16, kan ibland ge ytterligare information ffa avseende sparsamma mängder serös, ev intraepitelial, cancer. Ytterligare material/hysteroskopi, kan vara indicerat, särskilt om misstanke om malignitet kvarstår.

Förekomst av skumceller i stromat och i viss mån även morulabildning kan vara associerade med EIN/atypisk endometriehyperplasi eller/och malignitet varför uppföljning rekommenderas.

Innehåll i utlåtandet/remissens svarsdel till:

Preoperativa prover:

- Föreligger det cancer? Histologisk typ
- FIGO-grad vid endometrioid typ
- Invasiv tumörväxt i endocervikalt stroma rapporteras i de fall detta påträffas

Hysterektomipreparat

- Typ av operationspreparat
- Tumörlokalisering
- Tumörstorlek, största diameter
- Övriga makroskopiska fynd och deras histologiska korrelat
- Molekylärgruppsklassificering
- Histologisk typ (FIGO-grad vid endometrioida tumörer)
- ER status (i % andel tumörpositiva celler)
- Om den preoperativa diagnosen är känd och om den avviker mot den slutliga diagnosen, är det lämpligt att kommentera anledningen till detta.
- Invasion i myometriet – ingen, mindre eller mer än 50 % av myometriets tjocklek. Cancer i adenomyos räknas inte som invasion. Tumörväxt i uterushörnen kan vara svårbedömt och är inte lämpligt att använda vid bedömning av invasionsdjup.
- Radikalitet – växt i parametrier, nära vaginal resektionskant?
- Omgivande endometrium, hyperplasi, atrofi?
- Kärlinvasion (antal otvetydiga foci i ett och samma HE-snitt ska anges)*.
- Invasiv tumörväxt i cervixstroma eller ej.
- Extrauterin spridning inklusive engagemang av serosaytan** eller i resektionsrand mot parametrierna.
- Övriga medföljande preparat (adnexae, oment m.m)
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.

*Diagnostisering av kärlinväxt kan försvåras av exempelvis fixeringsartefakter, MELF invasionsmönster och retraktionsfenomen. Var god se nylig publicerad vägledning (Peters 2024).

Enligt nya FIGO 2023 ska kärlinväxt definieras som fokal eller extensiv (definierat till ≥ 5 kärl i ett och samma HE-snitt). Det finns studier som visar att även fokal kärlinväxt är associerat med sämre överlevnad men signifikansen är svårbedömd med tanke på sämre reproducerbarhet. (Han L, 2024) (Dagher C, 2024) (Bhatnagar AR, 2024)

**Notera att serosaengagemang definieras som tumör som infiltrerar genom hela myometriets tjocklek och når submesotelial fibrös bindväv eller mesotellagret. Tumörceller behöver således inte ses på serosaytan.

Svarsdelen ska även innehålla:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svarsdatum.
- Typ av svar (preliminärt, definitivt, konsultationsutlåtande).

IX. Administrativt

a. SNOMED-koder

SNOMED koderna

Topografikoder

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

Morfologikoder

M 72000	Endometriehyperplasi utan atypi
M 83802	Endometrioid Intraepitelial Neoplasi (EIN)
M 73000	Metaplasi
M 76500	Endometrios
M 76510	Adenomyos

Cancer

(6:e siffra för differentieringsgrad, ffa för endometrioid cancer, mucinös cancer och adenocarcinom.)

M 80703	Skivepitelcancer
M 81403	Adenocarcinom (Använd koden exceptionellt sällan!)
M 83803	Endometrioid cancer
M 84412	Serös Endometriell Intraepitelial Cancer (SEIC)
M 84413	Serös endometriecancer (SEC)
M83103	Klarcellig cancer
M80203	Odifferentierad cancer
M83233	Blandat (mixed) adenocarcinom
M89803	Carcinosarkom

b. Kvalitetsindikatorer:

T82 – eller motsvarande för hysterektomi

Totalt antal

M 81403	Adenocarcinom (endast för oklassificerbara fall) (<5 %)
M 83803	Endometrioid cancer (80 %)
M 84413	Serös cancer (10%)
M 83103	Klarcells cancer (1-6 %)
M 89803	Carcinosarkom <5 %

X. Övrigt

a. KVASt-gruppens medlemmar, 2024

Sammanställande:

Sofia Westbom-Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund
sofia.westbom-fremer@skane.se

Gyn KVASt medlemmar:

Constantina Claudia Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
constantina.mateoiu@vgregion.se

Josefin Severin Karlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
josefin.severin-karlsson@regionstockholm.se

Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund
anna.masback@skane.se

Annika Patthey, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
annika.patthey@regionvasterbotten.se

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping
angeliki.papagiannopoulou@regionostergotland.se

Malin Båtsman, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
malin.batsman@regionvasterbotten.se

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad
henrik.edvardsson@liv.se

[Rebekka Runarsdottir](#), Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
rebekka.runarsdottir@regionstockholm.se

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
eva.lundin@medbio.umu.se

Sandra Wessman, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
sandra.wessman@regionstockholm.se

Sengul Ahlström, Akademiska sjukhuset, Uppsala
sengul.ozar@akademiska.se

Rasa Andriuskevicienė, Region Norrbotten
rasa.andriuskeviciene@norrboten.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

Svensk förening för klinisk patologi (SvfP)

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderkroppscancer/>

d. Multidisciplinär konferens (MDK)

MDK som en diskussion om patientens omhändertagande med deltagande av patolog, gynekologisk tumörkirurg, gynekologisk onkolog samt bilddiagnostiker. Denna diskussion behöver inte nödvändigtvis ha ägt rum vid ett och samma tillfälle, men samtliga ovanstående specialister ska ha fört denna diskussion i närtid (inom en vecka) och på ett strukturerat och förberett sätt enligt nedan. Tiden för en MDK ska vara schemalagd och regelbundet återkommande. Se även -

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/livmoderkroppscancer/>

e. SVF – Standardiserat vårdförlopp

SVF initieras av gynekolog (s.k. filterfunktion) vid:

Välgrundad misstanke föreligger vid ett eller flera av följande:

- förtjockad slemhinna ≥ 5 mm eller omätbar slemhinna hos postmenopausal kvinna med blödning eller avvikande flytning
- kliniskt eller bilddiagnostiskt fynd tydligt talande för gynekologisk cancer
- histopatologiskt fynd visande endometriecancer eller ingivande misstanke om endometriecancer (hyperplasi med atypi).

Se även - <https://cancercentrum.se/samverkan/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/vardforlopp/>

f. Stadieindelning enl FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

Samtliga parametrar som påverkar stadium skall finnas med i svaret, vanligen behöver inte stadium anges i det enskilda svaret då slutresultatet ofta är beroende av flera operationspreparat.

Tumörsjukdomens utbredning, d.v.s. stadium, är den viktigaste prognostiska faktorn och starkt styrande för de behandlingsrekommendationer som ges.

XI. Referenser

Om inget annat anges är uppgifterna ur:

Female Genital Tumors **WHO** classification of tumours, 5th Edition, Volume 4 IARC Publications 2020, ISBN 978-92-832-4504-9

Övriga referensböcker:

Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.): **Blaustein's** Pathology of the Female Genital Tract. 7th edition. Springer Verlag, 2019 ISBN: 978-3-319-46334-6

AFIP atlas of tumor pathology Series 4. Tumors of the uterine corpus and trophoblastic disease Eds Oliva EO, Wilbur DC, Sebire NJ, Soslow RA. ARP Press, 2020, ISBN 1-933477-48-2

Crum CP, Nucci MR, Lee KR Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology. 2nd ed, Elsevier Saunders, 2011 ISBN 978-1-4377-1764-9

Nucci MR, Oliva E (Eds.): Diagnostic pathology. Gynecological Amirsys publishing inc. 2014, ISBN 978-1-931884-60-0

Mutter GL och Prat J (Eds.) Pathology of the female reproductive tract, (3rd ed.) Churchill Livingstone Elsevier limited 2014, ISBN 978-0-702044-9-77

Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus – 2010, **Anais Malpica** , Michael T. Deavers , Elizabeth D. Euscher

Tidningsreferenser:

Alkushi A, Köbel M, Kalloger SE et al. High-Grade Endometrial Carcinoma: Serous and Grade 3 Endometrioid Carcinomas Have Different Immunophenotypes and Outcomes Int J Gynecol Pathol **2010** 29:343–350 PMID: 20567148

Bosse T, Nout RA, McAlipne JN et al, Molecular classification of grade 3 endometrioid cancers identifies distinct prognostic subgroups. Am j Surg Pathol **2018**;42:561-68 PMID: 29505428

Burg LC, Hengeveld EM, in 't Hout J et al. Ulta staging methods of sentinel lymph nodes in endometrial cancer – a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31:744 , PMID: 33187974

Concin N, Mathias-Guiu, Vergote I et al AESG/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **2021**;31:12-39, PMID: 33712263

Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA et al. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* **2007**;26:103-114 PMID: 17413975

Niemann TH, Yilmaz AG, Marsh WL et al A half node or a whole node. A comparison of methods for submitting lymph nodes. *Am J Clin Pathol* **1998**;109:571-6. PMID: 9576575

Parkash V, Matias-Guiu X, Oliva E et al. Current Practices in the Processing, Diagnosis, and Reporting of Endometrial Carcinoma: Results of a Web-based Survey by the International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) *International Journal of Gynecological Pathology* **2018**;38:S3–S8. PMID: 30550480

Sakhdari A, Mohadam PA, Liu Y. Endometrial samples from postmenopausal women: a proposal for adequacy criteria. *Int J Gynecol Pathol* **2016** Nov;35(6):525-530. PMID: 26990506.

Soslow RA, Tornos C, Park LJ et al Endometrial carcinoma diagnosis: Use of FIGO grading and genomic subcategories on clinical practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* **2019**;38 Suppl 1:S64-74 PMID: 30550484

Usubütün A et al. *Arch Patol Lab Med* **2007**;131:1578-81. Omentectomy for gynecologic cancer. How much sampling is adequate form microscopic examination. PMID: 17922596

Yemelyanova A, Ji H, Shih I-E et al. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* **2009**;33(10):1504-14 PMID:19623034

Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, Ali-Fehmi R, Quick CM, Singh N, et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* **2019**;38 Suppl 1:S9-24).

Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, Mirza MR, Vergote I, Abu-Rustum NR, Bosse T, Chargari C, Espenel S, Fagotti A, Fotopoulou C, Gatiús S, González-Martin A, Lax S, Levy B, Lorusso D, Macchia G, Marth C, Morice P, Oaknin A, Raspollini MR, Schwameis R, Sehouli J, Sturdza A, Taylor A, Westermann A, Wimberger P, Planchamp F, Nout RA. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol.* **2025** Aug;26(8):e423-e435. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00167-6. PMID: 40744042.

Berek, Jonathan S et al. “FIGO staging of endometrial cancer: 2023.” *Journal of gynecologic oncology* vol. 34,5 (**2023**): e85. doi:10.3802/jgo.2023.34.e85

Wang, Chiyun et al. “Detecting mismatch repair deficiency in solid neoplasms: immunohistochemistry, microsatellite instability, or both?” *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* vol. 35,11 (**2022**): 1515-1528. doi:10.1038/s41379-022-01109-4):

Huvila J, Thompson EF, Vanden Broek J, Lum A, Senz J, Leung S, et al. Subclonal p53 immunostaining in the diagnosis of endometrial carcinoma molecular subtype. *Histopathology*. **2023**;83(6):880-90.

Köbel, Martin et al. “Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility.” *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists* vol. 38 Suppl 1,Iss 1 Suppl 1 (**2019**): S123-S131. doi:10.1097/PGP.0000000000000488).

Galant, N., Krawczyk, P., Monist, M., Obara, A., Gajek, Ł., Grenda, A., Nicos, M., Kalinka, E., & Milanowski, J. (**2024**). Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Impact on Therapy Selection. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), 5893).

Jamieson A, Huvila J, Chiu D, Thompson EF, Scott S, Salvador S, et al. Grade and Estrogen Receptor Expression Identify a Subset of No Specific Molecular Profile Endometrial Carcinomas at a Very Low Risk of Disease-Specific Death. *Mod Pathol*. **2023**;36(4):100085.

Vermij L, Jobsen JJ, Leon-Castillo A, Brinkhuis M, Roothaan S, Powell ME, et al. Prognostic refinement of NSMP high-risk endometrial cancers using oestrogen receptor immunohistochemistry. *Br J Cancer*. **2023**;128(7):1360-8.

Conlon N, Da Cruz Paula A, Ashley CW et al. *Am J Surg Pathol*;44:641-48 Endometrial carcinomas with a "serous" component in young women are enriched for DNA mismatch repair deficiency, Lynch syndrome, and Pole Exonuclease Domains mutations. PMID 32205482)

Peters EEM, Nucci MR, Gilks CB, McCluggage WG, Bosse T. Practical guidance for assessing and reporting lymphovascular space invasion (LVSI) in endometrial carcinoma. *Histopathology*. **2024**.

Han L, Chen Y, Zheng A, Tan X, Chen H. Prognostic value of three-tiered scoring system for lymph-vascular space invasion in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. **2024**;184:198-205.

Dagher C, Bjerre Trent P, Alwaqfi R, Davidson B, Ellenson L, Zhou QC, et al. Oncologic outcomes based on lymphovascular space invasion in node-negative FIGO 2009 stage I endometrioid endometrial adenocarcinoma: a multicenter retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. **2024**;34(10):1485-92.

Bhatnagar AR, Ghanem AI, Alkamachi B, Allo G, Lin CH, Hijaz M, et al. The prognostic impact of substantial lymphovascular space invasion in women with node negative FIGO stage I uterine carcinoma. *Gynecol Oncol*. **2024**;188:44-51.

Aguilar M, Chen H, Rivera-Colon G, Niu S, Carrick K, Gwin K, Cuevas IC, Sahoo SS, Li HD, Zhang S, Zheng W, Lucas E, Castrillon DH. Reliable Identification of Endometrial

Precancers Through Combined Pax2, β -Catenin, and Pten Immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* **2022** Mar 1;46(3):404-414. doi: 10.1097/PAS.0000000000001810. PMID: 34545858; PMCID: PMC8860214.

Lucas E, Niu S, Aguilar M, Molberg K, Carrick K, Rivera-Colon G, Gwin K, Wang Y, Zheng W, Castrillon DH, Chen H. Utility of a PAX2, PTEN, and β -catenin Panel in the Diagnosis of Atypical Hyperplasia/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia in Endometrial Polyps. *Am J Surg Pathol.* **2023** Sep 1;47(9):1019-1026. doi: 10.1097/PAS.0000000000002076. Epub 2023 Jun 14. PMID: 37314146.