

<b>Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi</b>		
<b>Dokumentnamn:</b> Endometrieccancer		
<b>KVAST grupp:</b> GYN-KVAST	<b>Fastställt:</b> 2021-05-25	<b>Sidor:</b> 1(20)

<b>I. Innehållsförteckning</b>	1
Förkortningar	2
II. Klinisk bakgrundsinformation	3
III. Anvisningar för provtagarens hantering av prover	3
IV. Anamnestisk remissinformation	4
V. Hantering av prover/Utskärningsanvisningar	4
VI. Analyser	7
VII. Rekommenderade klassifikationssystem	8
VIII. Information i remissens svarsdel	14
IX. Administrativt	15
a. SNOMED-koder	
b. Förslag på kvalitetsindikatorer	
X. Övrigt	16
a. KVAST-gruppens medlemmar	
b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet	
c. Länk till nationellt vårdprogram	
d. Multidisciplinär konferens (MDK)	
e. SVF – Standardiserat Vårdförlopp för endometrieccancer	
f. FIGO stadiindelning	
XI. Referenser	19

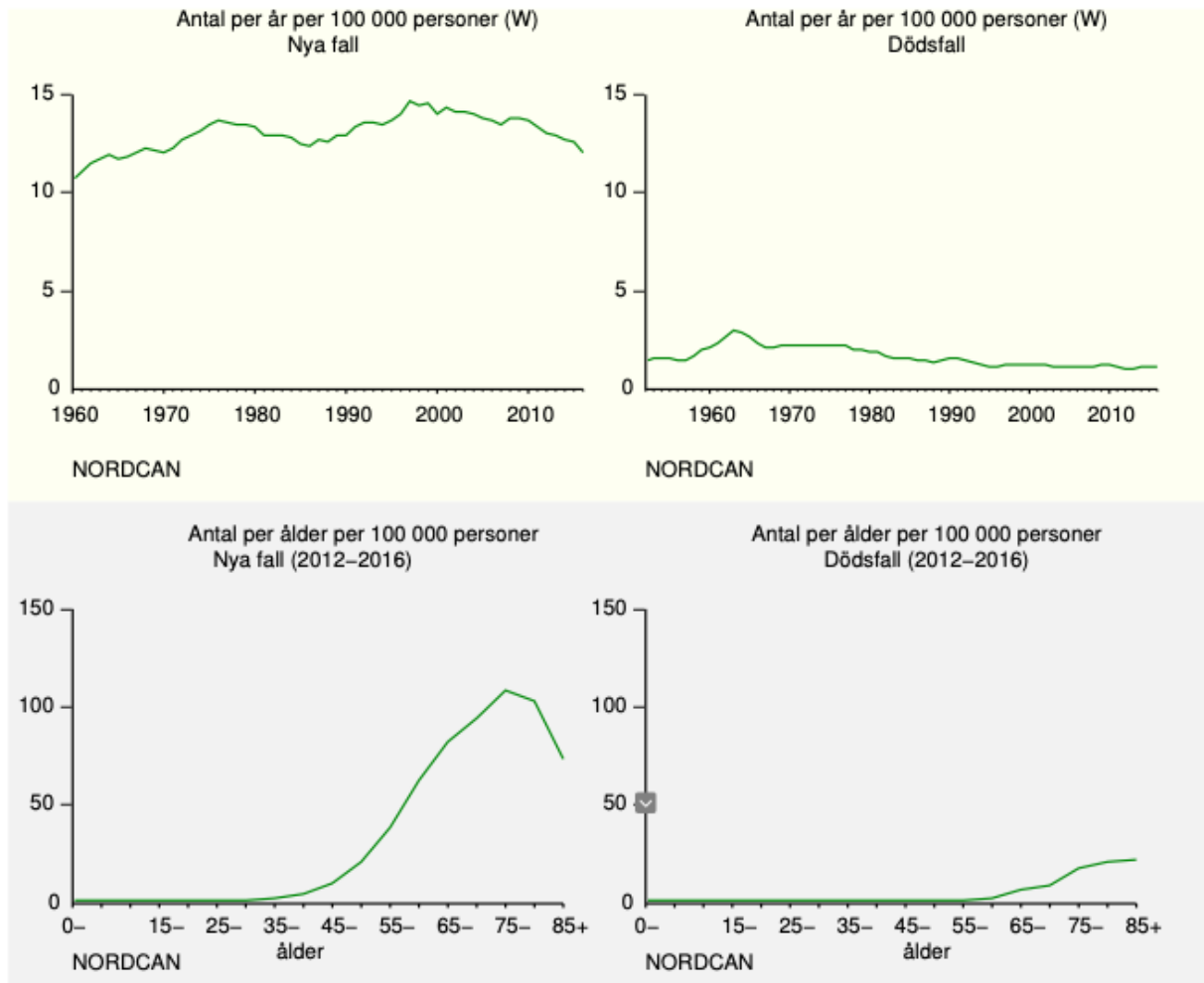
## Förkortningar

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	Estrogen
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
HE	Hematoxylin och eosin
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HMG2	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

## II. Klinisk bakgrundsinformation

Endometriet är den vanligaste lokalen för gynekologisk cancer i Sverige, med drygt 1300 fall/år, samt relativt få dödsfall (172/år), relativ 1-års överlevnad på 95% och 5-års-överlevnad på 85% enl. Nordcan, se även Fig. 1 nedan. (Från <https://www-dep.iarc.fr/NORDCAN.htm>)

Fig. 1



Patologens uppgift är att utifrån insänt material komma fram till en histopatologisk diagnos som klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. 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. Den dominerande subtypen är endometrioid cancer, som är påtagligt associerad till östrogen-nivå, samt ålder.

## III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

#### **IV. Anamnestisk remissinformation**

Informationen på remissen bör vara läslig och rätt placerad i enligt med lokala bestämmelser.

- Identifikation - patientens namn och personnummer
- Preoperativ diagnos och frågeställning med adekvat anamnestisk information - sjukhistoria, hereditet, hormonstatus, hormonterapi eller annan behandling, relevanta rtg-fynd 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.
- Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.
- Ev. önskemål om svarsdag.

#### **V. Hantering av prover på patologi-laboratoriet/Utskärningsanvisningar**

Materialet som bäddas i paraffin bör vara fixerat i 24-36 timmar

##### **Omhändertagande av små preparat (biopsier, skrap o dyl.)**

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

Endometriebiopsi, endometrieskrap (koda T84)

Endometriebiopsi – allt material bäddas och snittas i två nivåer om innehållet inte utgör mer än 2 kassetter.

Skrapmaterial och hysteroskopimaterial - ger vanligen mer material än biopsier. Vid mer än 15 ml provmaterial bäddas initialt minst 3 dosor. Om misstanke om malignitet finns, och detta inte kunnat besvaras, bäddas resten av materialet.

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

### **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 ”fixeringsnitt”, d v s snitt som underlättar att preparatets alla delar väl fixeras.

Oavsett hur uterus är öppnad, ska man kunna orientera preparatet vid utskärning. 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.

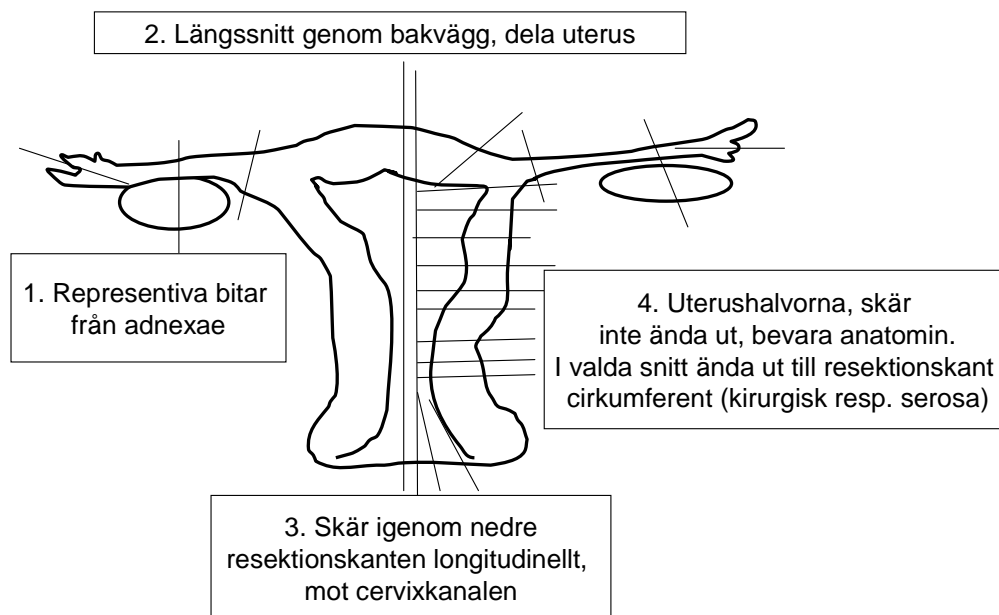
### **Exempel på utskärningsmetodik av benign uterus**

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. Exempelvis kan preparatet initialt skäras på följande vis:

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

Dela ev. uterus longitudinellt för att få mer lätthanterlig utskärningssituation.

Skär portio-cervix longitudinellt samt perpendikulärt mellan cervixkanal/serosa, så att resektionskanter kan bedömas såväl nedåt som cirkumferent.

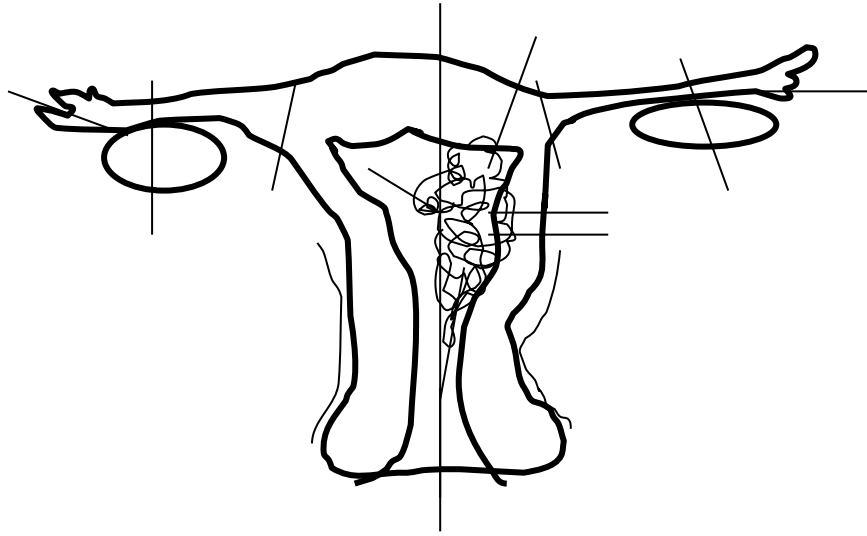


- 1-2 bitar från corpus som inkluderar endometrium. Om myometriets tjocklek tillåter, tas bitarna så att de omfattar även serosa
- 1-2 longitudinella bitar representerande portio-cervix (transformationszonen)
- Vid makroskopiska förändringar tas representativa bitar även från dessa

### Utskärning av uterus med tumör.

Tag 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 – minst tre bitar.
- Om tumör inte identifieras i uterus trots tidigare tumör i skrap – bädda hela slemhinnan alt. ta bitar åt olika riktningar.
- Övriga förändringar (polyp, myom, endometriosis m.m.)
- Parametrievevävnad, 1 bit per sida i avsaknad av avvikande fynd eller annan extrauterin tumörspridning.
- Tuba tvärsnitt nära uterus och hela fimbrialdelen
- Ovarium 1-2 bitar om makroskopiskt icke tumöregagerat



- Vid helt omentresektat: 1-2 bitar vid makroskopisk tumör, annars 4 bitar vilket räcker för att identifiera icke makroskopisk tumörspridning (Usubütün A - 2007). Från omentbiopsi tages 2 bitar.
- Lymfkörtlar: Alla lymfkörtlar bäddas helt (Parkash V – 2018), eller minst halva (Niemann TH – 1998) med materialet uppdelas så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per insänd station kan redovisas.
- Sentinel nodes: Samtliga sentinel nodes bäddas i sin helhet, och på sådant sätt att man kan avgöra antal lymfkörtlar med eller utan metastas i respektive fraktion. Ultrastaging görs med följande protokoll som ett minimum (Ref Burg LC – 2020):  
HE + cytokeratin, nivåsnittning på 200 µm samt ny HE
- Vid sentinel nodes önskas enl. Nationellt vårdprogram, förutom uppgift om metastas, även separat information om antalet lymfkörtlar med enbart "Intratumorala Tumörceller (ITC) vilket motsvaras av maligna cellkluster  $\leq 0,2$  mm  $> 0,2$  mm och  $< 200$  celler. Dessa kodas med pN0(i+), dvs inte som egentlig metastas. (För detaljerad beskrivning av ITC-begreppet, v.g. se KVASt-dokumentet för bröstcancer)  
<https://www.svfp.se/foreningar/uploads/L15178/kvast/brostopatologi/Brostcancer2020korr.pdf>

## VI. Analyser

### Rekommenderade rutin- och specialfärgningar

Som rutin rekommenderas hematoxylin-eosin-färgning. Vid diagnos av endometriecancer hos kvinnor yngre än 50 år skall MMR-proteiner analyseras, se Kap VIII Information i remissens svarsdel.

### Immunhistokemi

Vid differentialdiagnostiska svårigheter kan immunhistokemiska färgningar vara till hjälp. Se resp. tumörtyp.

Låggradiga endometrioida tumörer (FIGO grad 1–2) visar vanligen fläckvis positivitet för p16 och wild type-infärgning i p53 medan de oftast är dubbel-positiva för både östrogenreceptorer (ER) och progesteronreceptorer (PgR). Vid uttalade cellatypier ska serös cancer övervägas även vid glandulärt växtsätt.

Endometrioida FIGO grad 3-tumörer uppvisar oftast positivitet för ER och PgR med fläckig p16-färgning och p53 wild-type, men kan även visa aberrant infärgning för p53 och positivitet för p16. Serös cancer har oftast abnorm infärgning av p53 samt utbredd starkt p16-positivitet, detta ses ibland i höggradig endometrioid typ. (Yemelyanova A – 2009, Alkushi A - 2010) Förlust av ARID1A, PTEN och MMR-proteiner talar då för endometrioid typ, i jämförelse med serös.

Klarcelliga tumörer är ofta negativa, eller endast fokalt/partiellt positiva för östrogenreceptor (ER) och progesteronreceptor (PgR), och visar positivitet i HNF1b, NapsinA samt AMACR/P504S. Ca hälften har abnorm infärgning av p53.

Dålig fixering kan påverka resultatet och ge sämre infärgning. Positiv kontroll bör finnas på glaset.

**Tabell 1.** Immunhistokemiska färgningar och utfall för olika histologiska undergrupper av endometrieccancer och endocervikalt adenocarcinom.

	<b>P53</b>	<b>P16</b>	<b>ER</b>	<b>PgR</b>	<b>Pax-8</b>	<b>CEA</b>	<b>Non-diploidi*</b>
Endometrioid G1–2	Wild type	Neg/fläckvis pos	Pos	Pos	Pos	Neg	Sällan
Endometrioid G3	Wild type/Abn	Fläckvis pos	Neg/pos	Neg/pos	Pos	Fokal t pos	Ibland
Serös	Abn + el -	Pos	Neg/pos	Neg/pos	Pos	Neg	Ofta
Klarcellig	Wild type/Abn	Neg/fläckvis pos	Neg	Neg	Pos	(Neg)	Ofta
Endocervikalt Adenocarcinom	Wild type	Pos	Neg	Neg	Neg/Pos	Ofta pos	-

Abn = Abnorm, för p53 helt negativ alt. mer än 75%-positiva celler.

\*Referenser avseende ploidi, se slutet av referenslistan

### DNA-ploidi analys

Diploidi vs aneuploidi kan vara ett diagnostiskt tillskott vid t.ex osäkerhet mellan endometrioid cancer vs serös eller klarcellig cancer. Denna analys är inte behandlingsstyrande, men kan göras som del i en diagnostisk panel.

### Molekylära analyser

Molekylära analyser kan behövas för påvisande av POLE-mutationer, HPV m.m.



## VII. Rekommenderade klassifikationssystem

Endometrieccancer klassificeras enligt WHO 2020 (1).

### Prekursor-lesioner i endometrium

#### Hyperplasi utan atypi

Ökad generell proliferation av endometriekörtlar och stroma, med jämn 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: Maximal linjär dimension mer än 1 mm. (Mutter GL – 2007) Om förändringen är mindre, omnämns detta i utlåtandet, men utan kategorisk EIN-diagnos.

Önskvärt, enl. WHO 2020 är immunhistokemi med bedömning av ev. förlust av PTEN, PAX2 eller MMR-proteiner.

Differentialdiagnoser:

- Basalisslemhinna
- Hormonpåverkan och olika typer av metaplasi resp. störd proliferation (anovulation el. dyssynkron slemhinna) (även EIN kan dock ha metaplastiska inslag)
- Endometripolyper
- 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 kribrifforma eller labyrintliknande strukturer

- 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. Mikrosatellitinstabilitet (MSI) - associerad med intermediär prognos.
3. "Low copy number alterations" - med intermediär prognos
4. "High copy number alterations" och p53-mutationer - 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

Hur denna indelning skall anpassas till klinisk användning pågår, och planeras att successivt införas framöver, enl. Nationellt vårdprogram. Det är t.ex. påvisat att prognosen för vissa tumörtyper skiljer sig, t.ex. bättre prognos vid POLE-mutation i Endometrioid cancer FIGO grad 3 (Ref. Bosse T - 2018).

### **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. Tidigare kunde diagnosen mucinös endometriecancer användas vid förekomst av > 50 % tumörceller med mucinförande cytoplasma, vanligen högt differentierad. Denna subtyp ingår numer i endometrioid cancer, utom vid mucinös cancer av intestinal typ (se nedan).

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

Fynd som kan påverka bedömningen:

- Atypisk hyperplasi/EIN i uterus
- Endometrios i ovariet

### **Gradering:**

Differentieringsgrad i endometrioid/mucinöst 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 serösa och klarcelliga typerna 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 %. För detaljerad referens se 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 till skillnad från t.ex. cervixcancer.

### **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.

Ffa de körtelbildande kan vara svåra att differentiera mot endometrioid typ.

Immunhistokemiskt ses abnorm/aberrant p53-infärgning och ofta diffus p16-infärgning, sekundärt till p53-mutationen. Även diffus infärgning för IMP3 och HMGA2. 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. Enl. ESGO m.fl. rekommenderas att p53 (förväntat positivt eller negativt abnorm infärgning) samt MMR-proteiner (ej bortfall för PMS2, MLH1, MSH2 och MSH6) görs vid diagnos av serös endometrie cancer. (Ref. Concin N – 2021).

### **Klarcellig cancer (M83103)**

Klarcellig cancer utgör ca 1-6% av all endometrie cancer 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 decidualförekomst.

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 tumörsort 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 försämrans 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.

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.

### **Skivepitelcancer, 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

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 endometrieancrarna, 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 postmenopasala 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 korreolat
- Histologisk typ.
- FIGO-grad, vid endometrioida tumörer
- 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 - mer eller mindre 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?
- Uppenbar invasion i lymf- och/eller blodkärl.
- Invasiv tumörväxt i cervixstroma eller ej (Stadium II).
- Extrauterin spridning inklusive växt på serosaytan eller i resektionsrand mot parametrierna.
- Övriga medföljande preparat (adnexae, oment m.m)
- Antal lymfkörtlar per station inklusive antal lymfkörtlar med metastas per station.
- Om patienten är under 50 år bör MMR-proteiner (PMS2, MLH1, MSH2 och MSH6), analyseras och bedömas, antingen i skrapet eller i hysterektomi, enligt det Nationella vårdprogrammet. Analysen kan också bli aktuell i recidiv-situation, efter begäran från kliniker. Det är viktigt att materialet är välfixerat.

Förslag till svar:

MMR-proteiner, immunhistokemisk analys. Analyserat material: XXX

Immunhistokemisk MMR-analys visar normalt bevarat uttryck av MLH1, PMS2, MSH2 och MSH6 i tumörceller såväl som i intilliggande benigna celler.

Sammantaget inga immunhistokemiska tecken på MMR-defekt, det vill säga inga fynd som vid MSI-high eller Lynch-syndrom, och tumöre uppvisar därmed pMMR

Immunhistokemisk MMR-analys visar normalt bevarat uttryck av .... medan uttrycket av .... har fallit bort i tumörcellerna. Utfallet talar för MMR-defekt (dMMR).

Immunhistokemisk MMR-analys visar subklonal förlust av..... Detta utfall har oklar betydelse och ytterligare analyser kan övervägas. av gener med molekylära metoder rekommenderas.

- Rutinmässig analys av p53 och MMR-proteiner (via immunhistokemi) samt molekylärpatologisk analys av POLE planeras att införas successivt, uppdatering planeras i anslutning till detta.

Svarsdelen ska även innehålla:

- Namn på ansvarig diagnostiker.
- Svartsdatum.
- 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	Endometriell 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	Klarcellscancer (1-6 %)
M 89803	Carcinosarkom <5 %

## **X. Övrigt**

a. KVAFAST-gruppens medlemmar, mars 2021

#### **Sammanställande:**

Sofia Westbom-Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund  
[sofia.westbom-fremer@skane.se](mailto:sofia.westbom-fremer@skane.se)

#### **Arbetsgrupp för detta dokument:**

Huvudredaktör: Anna Måsbäck, Skånes universitetssjukhus, Lund  
[anna.masback@skane.se](mailto:anna.masback@skane.se)

Malin Båtsman, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
[malin.batsman@regionvasterbotten.se](mailto:malin.batsman@regionvasterbotten.se)

Henrik Edvardsson, Centralsjukhuset Karlstad, Karlstad  
[henrik.edvardsson@liv.se](mailto:henrik.edvardsson@liv.se)

Constantina Claudia Mateoiu, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg  
[constantina.mateoiu@vgregion.se](mailto:constantina.mateoiu@vgregion.se)

Angeliki Papagiannopoulou, Linköpings universitetssjukhus, Linköping  
[angeliki.papagiannopoulou@regionostergotland.se](mailto:angeliki.papagiannopoulou@regionostergotland.se)

Annika Patthey, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
[annika.patthey@regionvasterbotten.se](mailto:annika.patthey@regionvasterbotten.se)

Josefin Severin Karlsson, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
[josefin.severin-karlsson@sll.se](mailto:josefin.severin-karlsson@sll.se)

Sofia Westbom-Fremer, Skånes universitetssjukhus, Lund  
[sofia.westbom-fremer@skane.se](mailto:sofia.westbom-fremer@skane.se)

### Övriga Gyn KVA ST medlemmar:

Eva Lundin, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
[eva.lundin@medbio.umu.se](mailto:eva.lundin@medbio.umu.se)

Diana Taslica, Akademiska sjukhuset, Uppsala  
[diana.lizuca.taslica@akademiska.se](mailto:diana.lizuca.taslica@akademiska.se)

Sandra Wessman, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm  
[sandra.wessman@ki.se](mailto:sandra.wessman@ki.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  $\geq 5$  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. Stadiindelning 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.

FIGO kirurgisk stadiindelning för endometriecancer (2009)

Stadium I	Tumören är begränsad till corpus uteri
IA	Ingen myometrieinvasion eller < 50 % av myometriet
IB	Invasion $\geq$ 50 % av myometriet
Stadium II	Tumören invaderar stromat i cervix, det finns ingen spridning utanför uterus
Stadium III	Lokal och/eller regional utbredning av tumören
IIIA	Tumören invaderar serosan på corpus uteri och/eller adnexa
IIIB	Utbredning till vagina och/eller parametrier
IIIC	Metastaser till pelvina och/eller paraaortala lymfkörtlar
IIIC1	Positiva pelvina körtlar
IIIC2	Positiva paraaortala lymfkörtlar med eller utan positiva pelvina lymfkörtlar
Stadium IV	Tumören invaderar blås- och/eller tarmmukosa, och/eller distansmetastaser
IVA	Tumörinvasion av blås- och/eller tarmmukosa
IVB	Distansmetastaser, inkluderande intraabdominala metastaser och/eller inguinala lymfkörtelmetastaser

## 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

### **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, McAlpigne 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 **2020**, PMID: 33187974 (e-Pub)

**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

### **Referenser avseende ploidi Tabell 1**

**Larson DM**, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. **1999**;74(3):356-60.

**Njolstad TS**, Trovik J, Hveem TS, Kjaereng ML, Kildal W, Pradhan M, et al. DNA ploidy in curettage specimens identifies high-risk patients and lymph node metastasis in endometrial cancer. *British journal of cancer*. **2015**;112(10):1656-64.

**Pradhan M**, Davidson B, Abeler VM, Danielsen HE, Trope CG, Kristensen GB, et al. DNA ploidy may be a prognostic marker in stage I and II serous adenocarcinoma of the endometrium. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. **2012**;461(3):291-8.

**Green RW**, Engblom S, Baldetorp B, Hartman L, Masback A, Bjurberg M. Cell proliferation, measured as flow cytometric S-phase fraction, is a strong prognostic indicator in FIGO stage I endometrioid endometrial carcinoma: a population-based study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. **2015**;94(10):1064-73.

**Suehiro Y**, Okada T, Okada T, Anno K, Okayama N, Ueno K, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. **2008**;14(11): 3354-61.