

Svensk Förening för Patologi

KVAST-dokument - Icke-Epiteliala ovarialtumörer

Dok.nr
Gy 5

Framtagen av
KVAST/Anna Måsbäck

Utgåva
2017

Fastställt
2017-05-11

Sida
1 (30)

I. Innehållsförteckning

- s. 1 - II Klinisk bakgrundsinformation
- s. 2 - III Anvisningar för provtagarens hantering av provet
 - Preoperativ morfologisk/cytologisk diagnostik
 - Operationsmaterial, bevara kvalitén
- s. 3 - IV Anamnestic remissinformation
- s. 4 - V. Utskärningsanvisningar
- s. 5 - VI. Analyser
 - s. 5 - Rutin- och specialanalyser
 - s. 5 - Analyser på färskt/färskfruset material
 - s. 5 - Immunhistokemiska färgningar vid differentialdiagnostik**
- s. 7 - VII. Information i remissens svarsdel
- s. 7 - VIII. Rekommenderade klassifikationssystem
 - s. 7 - Könncellstumörer
 - s. 14 - Könnssträngs-stromacellstumörer
 - s. 23 - Övriga, mesenkymala tumörer
 - s. 25 - Kvalité, kompetens, eftergranskning
- s.26 - IX. Administrativt
 - s. 26 - Snomedkodning
 - s. 27 - KVAST-gruppen
 - s. 28 - Referenser

II. Klinisk bakgrundsinformation.

Maligna icke-epiteliala ovarialtumörer är sällsynta och biologiskt heterogena och drabbar ofta unga kvinnor (under 30 år). Histologisk klassifikation har varierat något över åren och görs nu med utgångspunkt från WHO 2014 (Eds. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH).

Förenklat kan man dela in de icke-epiteliala ovarialtumörerna i tre grupper; som i sin tur delas upp i undergrupper.

- I. Könncellstumörer (alternativ benämning germinalcellstumörer)
- II. Könnssträngs-stromacellstumör (alternativ benämning gonadala stromatumörer)
- III. Övriga ovanliga icke-epiteliala tumörer (inklusive maligna mesenkymala tumörer)

Germinalcellstumörerna bygger strukturer som påminner om olika vävnader som ses under fosterutveckling eller i placenta/gulesäck. Könnssträngsdifferentiering motsvarar granulosa-

och sertoliceller, medan könsstroma motsvarar theca-, hilus- och Leydigceller samt ovarialstroma.

Många av dessa tumörtyper bildar hormonellt aktiva substanser, vilket är en viktig information då detta kan vara symptomgivande, ibland med permanenta förändringar, och det kan även vara en hjälp i diagnostiken.

Patologens uppgift är att utifrån insänt material och anamnes göra en sammantagen morfologisk bedömning av förändringarnas utbredning och gradering, vilket klinikerna kan använda till att bedöma prognos och därmed vidare handläggning av patienten. Detta förutsätter adekvat information på remissen samt tillräcklig mängd och kvalitet på det insända materialet. Kommunikation mellan klinikerna och patologen av största vikt.

Generellt gäller att riskbedömningen är kopplad till histologisk subtyp samt tumörstadium. För en del tumörer finns det tillräckligt vetenskapligt underlag för histologisk gradering och riskbedömning. Andra tumörer är ovanliga, så det endast finns fallrapporter eller små studier med få fall.

Vid diagnostik av dessa tumörer kan extra analyser vara motiverat för, att så långt möjligt, säkerställa subtyp.

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.

Preoperativ morfologisk/cytologisk diagnostik

Preoperativ diagnos gör bäst på histologiskt material (tumörresektat/biopsier).

Vissa preparat skickas färskt för speciellt omhändertagande enl. lokala instruktioner, men ofta skickas materialet i 4 % buffrad formaldehydlösning. För optimal fixering skall formaldehydmängden vara minst 10 ggr preparatmängden, kylförvaring fördröjer nedbrytningen. Markera ev. områden med speciella frågeställningar.

Mycket små eller smala px-bitar (1-3 mm) kan läggas på filterpapper, för optimal identifiering och orientering vid paraffinbäddning.

Cytologiskt material; finnålpunktat, buksköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat. Tappade vätskor skakas om ordentligt, så att bottenpartiet slammats upp innan vätskan hälls i ett tättslutande provkärl och tillsats av heparin behövs omgående för att undvika koagulering. Materialet skall kylskåpsförvaras vid väntetid, t.ex. operation utanför kontorstid.

Om preoperativ diagnostik görs på **cytologiskt material**, bör man vara medveten om att morfologin kan vara påverkad, materialmängden sparsam och viabilitetsbedömning och de tekniska möjligheterna att diagnostisera med hjälp av immunhistokemi är begränsade eller osäkra.

Peroperativ diagnostik (Fryssnitt)

De vanligaste av de icke-epiteliala tumörerna är diagnostiserbara på fryssnitt, exempelvis har 20 teratom diagnostiserats korrekt avseende malignitetsgrad (Hashmi AA - 2016). Mindre

vanliga, och lägre differentierade tumörer är svårare att känna igen. Någon publikation angående reproducerbarheten inom denna grupp har inte hittats.

Operationsmaterial, bevara kvalitén

På en del sjukhus finns praktiska och personella resurser att skicka preparatet färskt direkt till patologen, varefter en initial bedömning kan göras. Preparatet kan, efter primär makroskopisk bedömning, skivas i tunnare delar och en större andel vävnad kan fixeras på kortare tid, dessutom kan patologen ta tillvara färsk vävnad för infrysning till specialanalyser.

Vid riklig mängd tumör finns det också möjlighet för kirurgen att under operation ta tillvara färsk vävnad för infrysning, i dessa fall kan en liten närliggande bit fixeras i formalin som referensmaterial för att verifiera tumörförekomst i det frusna provet.

Vid excision av tumörbitar, eller av större preparat med hela organ, är det viktigt att vävnaden fixeras snabbt och väl. Hur tiden för ”varm ischemi”, dvs från att tumörens blodförsörjning avslutas till påbörjad fixering (formalin och/eller nedkylning), spelar roll är otillräckligt kartlagt, och därför finns det anledning att notera båda dessa tider på remissen.

Rutinmässigt läggs preparat vanligen i 4 % buffrad formaldehydlösning (sk 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 hinner därmed inte fixeras till dagen efter operation och materialet riskerar att degraderas innan de hanteras av patologen, varför vävnaden kan bli tekniskt sub-optimal för vidare analys (immunfärgningar, PCR m.m.)

Ett alternativt sätt är bevara preparatets kvalitet är att ställa det i kylskåp över natten, då den låga temperaturen effektivt sänker nedbrytningshastigheten av vävnaden. Detta är av betydelse för immunhistokemisk färgningar (Bass BP - 2014), och ffa om preparatet riskerar att stå över helgen innan det kan hanteras av patologen.

IV Anamnestisk remissinformation

För att tolka de histologiska förändringarna i icke-epiteliala ovarialtumörer är det viktigt att veta omständigheterna kring patienten, ffa då hormonella faktorer samspelar med olika diagnoser och dessutom påverkar morfologin.

Information skall noteras om: hormonell status, samt vilka blodprover inom denna kategori som tagits och vilka som varit avvikande.

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.

Anamnesen skall vara lättläslig och innehålla adekvat anamnestisk information:

Sjukhistoria, inkl. hormonell status, graviditet, hormonella symptom, medicinering, hormonspiral samt vilka blodprover inom denna kategori som tagits och varit avvikande eller normala (hormoner, tumörmarkörer, Calcium)

Tidigare relevanta PAD

Hereditet

Rtg-fynd

Preoperativt diagnosförslag

Frågeställning

Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive operationsmetod och sidosangivelse., samt tidpunkt i formalin

Ev. önskemål om svarsdag, enl. lokal överenskommelse.

Preparatmärkningen skall överensstämma med beskrivningen på remissen.

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

V. Utskärningsanvisningar

1. Allmänt

Materialet som bäddas bör vara fixerat i 24-36 timmar i 4-6 % buffrad formaldehyd motsvarande minst 10 ggr preparatvolymen, molekylära analyser kan dock försvåras om fixeringstiden överskrider 72 timmar, beroende på analysmetod.

Solida och blodrika områden fixeras bättre om dessa genomskäres i tjocka skivor (ex. 2 cm) men detta bör inte inkräkta på radikalitetsbedömningen.

På sjukhus där preparatet skickas ofixerat kan patologen göra en initial makroskopisk bedömning och ta tillvara färsk vävnad för infrysning till specialanalyser.

Därefter kan preparatet skivas i tunnare delar och en större andel vävnad kan då fixeras på kortare tid. Detta är viktigt då vissa immunfärgningar påverkas om materialet inte är fixerat inom 12 timmar (eller tidigare varit fryst). (Bass BP - 2014)

2. Ovarium

Enkelrummiga, släta cystor är nästan alltid benigna. De områden som ska undersökas är främst solida eller komplexa områden.

Ev. tumörväxt på ovarialytan är viktig att dokumentera, tusch för att identifiera ytan kan vara av värde. Tag framför allt bitar från knottriga/skrovlig områden eller områden med lösta eller bevarade adherenser. Kapselruptur kan bero på tumörväxt i kapseln, tag bitar för att kartlägga detta.

Gula nyanser kan betyda fettinnehåll, dvs steroidproducerande tumörer.

Om tumören är heterogena rekommenderas att man tar minst tre bitar, om tumörmängden räcker till för detta, och i stora, ffa heterogena, tumörer (> 5 cm i diameter), rekommenderas 1-2 bitar per cm, mätt 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).

3. Omentresektat

Vid benigna tumörer eller maligna tumörer med makroskopisk spridning ta 1-2 bitar.

Vid misstanke om malign eller borderlinetumör och makroskopiskt tumörfritt oment tages 3-5 bitar alt. 3 bitar/20 cm, för att identifiera mikroskopisk tumörspridning.
Från omentbiopsi tages 2 bitar.

4. Lymkörtlar

Minst halva körteln bör bäddas, och uppdelat så att antalet benigna resp. metastasbärande lymfkörtlar per station kan redovisas. Små körtlar, som får plats i dosan utan att delas, bäddas hela. (Ref. Niemann - 1998)

5. Omhändertagande av 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 paraffinbäddning av materialet (t.ex. pellet el. cellblock) för att kunna använda standardiserade metoder för immunhistokemisk färgning. För subtypning samt malignitetsdifferentiering behövs histologiskt material.

VI. Analyser

Rutin- och specialanalyser

Generellt rekommenderas en första bedömning av tumören i rutinfärgning (HE).

Mutationsanalyser

Vid diagnostik av gonadala stromatumörer kan mutationsanalys av FOXL-2 vara av nytta då denna talar främst för adult granulosacellstumör, och är associerad med sämre prognos. Vi osäkerhet om diagnosen adult granulosacellstumör bör mutationsanalys av FOXL2 göras.

Mutation av DICER-1 talar främst för andra typer av könstromatumörer, men har hittills inte visat något prognostiskt värde, men kan vara hereditär, och därmed av intresse ur ett onkogenetiskt perspektiv.

Analyser på färskt/färskfruset material

En del specialanalyser, t.ex. mutations- och proteinanalyser, görs med fördel på färskfruset material. För närvarande finns inga sådana analyser som nationellt rekommenderas i klinisk rutin, varför detta får hanteras efter lokala önskemål och tillgångar.

Immunhistokemiska färgningar vid differentialdiagnostik

Om tumörens typ/subtyp är oklar är det vanligen en basal immunhistokemisk utredning som är förstahandsval. (Se avsnittet om tumörklassifikation)

Immunfärgningar som är speciellt användbara i dessa sammanhang är inhibin och calretinin för könstromatumörer, och EMA samt t.ex. SALL4, Glypican 3 och OCT4 för köncellstumörer.

Vissa tumörformer producerar särskilda tumörmarkörer, bland andra AFP och en del av dessa kan påvisas genom immunhistokemiska färgningar (Rabban och Zaloudek - 2013). Se tabell 1.

Vid diagnostik av den ovanliga tumören Småcellig cancer av hypercalcemisk typ (SCCOHT) kan en speciell immunfärgning SMARCA4 göras vid något lab som har tillgång till denna.

För optimering av resultaten rekommenderas att labbet deltar i kvalitetssäkringsprogram där färgningarnas kvalitet testas.

Tab. 1 Immunhistokemiska färgningar vid Köncellstumörer

Tumörtyp	Dysgerminom	Gulesäcks-tumör	Embryonal cancer	Icke-gestationella choriocarcinom	Teratom
Antikropp, färgningsområde					
panCK	- (+ fokalt)	+	+	+	
EMA	-	-	-	(+)	
SALL4, kärna	+	+	+	(-)	- (+) omoget teratom
C-kit/CD117, membran	+ >85%	- (+)	-		
OCT-4, kärna	+	-	+		
D2-40, membran, cytoplasma	+	-	(+)	(+)	
PLAP, cytoplasma, membran	+ ev. fläckvis	(+)	(+)	(+)	
AFP, cytoplasma	-	+ ev. fokalt	-		(+)
alfa1-antitrypsin	-	+			
hCG	(+ i trofoblaster)	-	(+ i trofoblaster)	+	
CD30 (membran)	-	-	+		
Glypican 3 (cytoplasma, membran)	-	+	-/+	+	
SOX2 (kärna)		-	+/-		

Könstromatumörer uttrycker ofta: alfa-inhibin, calretinin, CD99, CD56, SF-1, FOXL-2, och CD56. WT1 är ofta positiv och positivitet kan ses för keratiner, ER och ffa PGR.

Negativa för MelanA, EMA, SALL4 och SOX2.

Retikelfärgning kan hjälpa till att skilja mellan olika typer av könstromatumörer.

Steroidcellstumörer uttrycker ofta: Inhibin, Calretinin, SF-1, Melan-A och CD56. Positivitet ses ibland för keratin men sällan för S100 eller HMB45. Negativa för WT1 och EMA. (Zhao - 2009)

VII. Information i remissens svarsdel

PAD utlåtande bör innehålla:

Preparat: Ovarier höger, vänster, tubor, uterus, oment, lymfkörtlar, peritonealbiopsier m m.

Tumör: Utseende (cystisk/multicystisk, solid komponent, färg, blödning, nekros). Mått (tredimensionellt vid solida tumörer).

Tumörlokalisering: Höger, vänster, bilateral.

Kapselengagemang: Genomväxt av kapseln och/eller ytväxt på ovarier eller ej. Adhärenser.

Histopatologisk subtyp:

Malignitetspotential: Om möjligt, alt. information om de histopatologiska variabler som påverkar prognosen.

Spridning utanför ovariet: Andra organ, peritoneum, lymfkörtlar (antal totalt resp. antal m. metastas).

För vissa tumörtyper kan det behövas mutationsanalys för fullständig diagnos (t.ex. adult granulosa cellstumör som kan ha en ospecifik histologisk bild, men som vanligen har FOXL2-mutation).

VIII. Rekommenderade klassifikationssystem

Diagnoser, (ICD-O koder enl. WHO 2014)

Innehållet baseras generellt på information ur baslitteraturen (Ref 1-6). Vid kompletterande information har specifika referenser angivits.

Köncellstumörer/Germinalcellstumörer

Germinalcellstumörer (på svenska köncellstumör) utgör 20-30% av alla primära ovarialtumörer, de där de vanligaste (>95 %) är benigna mogna teratom (ibland kallad "dermoidcysta"). Vävnaden utgår från primordiala könsceller/germinala celler som under utvecklingen migrerar från gulesäcken till den primitiva gonadala listen och blir inkorporerade i primitiva könssträngar.

Likheter ses mellan germinalcellstumörer hos kvinnliga och manliga individer. Flera av dessa kan ha förhöjda blodmarkörer, exempelvis vid: Dysgerminom (LDH, LDH1, kalcium), gulesäckstumör (AFP), choriocarcinom (hCG) och embryonal cancer (lätt förhöjt AFP/hCG). De tre sistnämnda räknas som högmaligna.

Teratom utgörs av tumörer med vävnad från 2-3 groddblad, utom vid s.k. monodermala teratom, där vävnaden består av en typ, vanligast är thyroideavävnad (s.k. "Struma Ovarii"). Teratom bedöms efter mognadsgrad (0-3) där mer omogna teratom (Grad 2-3) har sämre prognos och behandlas.

I teratom kan det även utvecklas somatiska tumörer eller köncellstumörer genom malign transformation t.ex. blandat teratom och gulesäckstumör, eller skivepitelcancer ur den epidermala vävnad i ett moget cystiskt teratom.

Teratom

9080/0 Teratom, moget

Monodermala teratom inkl. somatiska tumörvarianter (urval):

- 9090/0 Struma Ovarii, benign
- 9090/3 Struma Ovarii, malign
- 9091/1 Strumal carcinoid
- 8243/3 Goblet cell carcinoid alt. Mucinös ovarial carcinoid

9080/3 Teratom omoget

Övriga

9060/3 Dysgerminom

9071/3 Gulesäckstumör (endodermal sinustumör)

9070/3 Embryonal cancer

9100/3 Icke-gestatonellt choriocarcinom

9073/1 Gonadoblastom

9085/3 Blandad köncellstumör

8594/1 Blandad köncells/könstromatumör

Teratom

Teratomen bör Snomedkodas som teratom (moget eller omoget) samt med separat Snomedkod för eventuella specifika tumorösa komponent. ”Struma ovarii” existerar ofta som benign thyroideavävnad och kodas då som struma.

Moget (cystiskt) teratom/dermoidcysta, ICD-O 9080/0

Klinik: Den vanligaste ovarialtumören (20% av alla ovarialtumörer) och den absolut vanligaste köncellstumören, utgör 95 - 99 % av teratomen och ses i alla åldrar

Makroskopi: Vanligen ensidiga, 5-10 cm, 10% bilaterala, cystiska och innehåller vävnad från 2-3 groddblad. Inne i cystkaviteten ses en vävnadsknopp (Rokitansky's protuberance) som ofta innehåller hår och ben, ibland tänder. Mogna solida teratom existerar och kan vara associerade med gliala implantat i peritoneum, vilket inte försämrar prognosen.

Mikroskopi: Ofta ses cystväggen klädd med epidermal vävnad och i övrigt kan många vävnadstyper ses från de tre groddbladen, ffa centralnervös vävnad och respiratoriskt epitel. Om tumören domineras av en typ av vävnad klassas dessa som monodermala teratom, se nedan.

Malignitetspotential: Benign, förutom vid ev. somatiska maligniteter.

Monodermala teratom

Dessa består av (eller dominerans av >50%) en vävnadstyp. Oftast utgörs vävnaden då av thyroideavävnad, vilket kallas för struma ovarii. De flesta patienter med struma ovarii är asymtomatiska men ibland ses hyperthyreoidism. Andra exempel är neuroektodermal differentiering (ex. carcinoid/NET) samt vaskulär- eller talgkörtelvävnad.

Omoget teratom, ICD-O 9080/3

Klinik: Utgör 1% av maligna ovarialtumörer och i sällsynta fall som del i en blandad köncellstumör. Ofta aneuploida. Vanligast upp till 20(-30) års ålder, men ses nästan aldrig postmenopausalt. Lätt AFP-stegring kan ses. Växer ofta snabbt och kan torkvera.

Makroskopi: Vanligen ensidiga men i 10-15 % ses ett moget teratom i kontralaterala ovariet. Tenderar att vara solida. Foci av nekros eller blödning kan ses. Ofta kapselruptur och adherenser.

Mikroskopi: Innehåller olika sorters omogen vävnad, liknande vävnaderna i foster. Ibland ses en riklig mängd reaktiva prolifererande kärl.

Gradering: Malignitetsgraderas enligt AFIP/WHO efter *mängden* omoget neuroektodermalt epitel, framför allt neuroektodermala rosetter och tubuli (O'Connor et al. 1994). Ett rikligt antal bitar kan behövas för att hitta en adekvat andel av omogna komponenter, 1 bit per cm av största tumördiameter rekommenderas.

- Grad 1: Sparsamt med omoget neuroektodermalt epitel, sammanlagt ≤ 1 lågförstoringsfält i ett och samma snitt.
- Grad 2: Omoget neuroektodermalt epitel är vanligt, sammanlagt $>1-\leq 3$ lågförstoringsfält i ett och samma snitt.
- Grad 3: Omoget neuroektodermalt epitel, överstigande 3 lågförstoringsfält, i ett och samma snitt.

Lågförstoringsfält motsvarar här x40, d.v.s. x10 i okularen och x4 i objektivet.

Bland grad 1 och 2 är 10 % aneuploida, bland grad 3 är 66 % aneuploida.

Metastaser kan ha annan sammansättning än originaltumören och kan mogna vid kemoterapi. Mogen gliavävnad (gliala implantat, gliomatos, GFAP+) i peritoneum eller oment har utmärkt prognos. Detta ses i sällsynta fall även vid moget teratom. Metastaser med mogen vävnad i övrigt graderas som Grad 0.

Immun: De intestinala och omogna neurala delarna är SALL4-positiva. SOX2 och Glypican 3 är positiva i neural vävnad. AFP kan vara positiva i omogna intestinala körtlar.

Differentialdiagnos: Teratom med malign transformation, Malign mesodermal blandtumör.

Malignitetspotential: God prognos vid grad 1. Sämre prognos vid mer uttalad omognad, grad 2-3, recidiverar då ofta och sprids framförallt peritonealt med implantation och metastaserar främst para-aortala lymfkörtlar senare till lungor, lever. En studie av teratom hos barn (ovariella, testikulära och extragonadala) visade att omogna teratom har mycket bra prognos där förekomsten av f.f.a. gulesäckstumör var viktigare än tumörgrad för recidivrisk.

Polyembryom

Ej egen entitet i WHO 2014, utan sorteras i bland omogna teratom. Domineras av embryoida kroppar. Har tidigare även beskrivits som en organoid variant av embryonal cancer som innehåller embryolika strukturer från "presomit embryo", innan embryot frigjort sig från den extraembryonala vävnaden.

Klinik: Sällsynt. Drabbar unga kvinnor, den äldsta publicerade insjuknandeåldern är hittills 38 år. Antas uppstå ur multipotenta maligna embryonala celler.

Makroskopi: Vanligen unilateral, 10 cm eller större och kan invadera omgivande strukturer. Solid med nekros och blödningar.

Mikroskopi: Den mest primitiva komponenten i ett omoget teratom, embryoida kroppar med gulesäcksepitel och "germ disc" som där epitelet liknar embryonal cancer. Ses alltid blandad med andra germinalcellstumörer, oftast teratom.

Malignitetspotential: Högmalign. Oftast associerade med invasion och metastasering.

Teratom med malign transformation av icke-köncells komponenter/somatiska tumörer
(Kodas som teratom, samt kod för resp. cancer.)

Ses i cirka 1 % av teratomen. Den vanligaste formen (80%) är skivepitelcancer ur ett moget cystiskt teratom, mindre vanligt är andra typer (carcinoider, neuroektodermala tumörer m.fl.). Dessa tumörer är ofta större och mer snabbväxande än de mogna, benigna teratomen. Ibland kan den maligna tumören växa över teratomet och därmed orsaka diagnostiska problem vid differentiering mot metastas. Spridning sker vanligen via direkt överväxt och peritoneala implantat. Lymfogen eller hematogen spridning är mindre vanligt.

Prognos: 5-års-överlevnad är 15-30 % vilket återspeglar dess aggressiva form. Skivepitelcancer begränsad till ovariet har dock visat 63 % 5-års-överlevnad.

Köncellstumörer

Dysgerminom, ICD-O 9060/3

Klinik: Dysgerminom utgör endast 1-2 % av de maligna ovarialtumörerna men är ändå den vanligaste maligna ovariala germinalcellstumören. Motsvaras histologiskt av seminom hos män. Medelålder 22 år, i 80 % av fallen är patienten under 30 år, och över 50 år är ovanligt.

De flesta dysgerminom är associerade med förhöjda LDH och LDH1. 3-5% har måttligt förhöjt AFP talar för inslag av gulesäckstumör. Ibland ses hypercalcemi.

Fall inom familjer finns rapporterade. Abnormala gonader på grund av tex gonadal dysgenesi med partiell eller hel y-kromosom är en riskfaktor för dysgerminom och då associerat med gonadoblastom och bilateral sjukdom. Ses även i kombination med andra germinalcellstumörer.

Karyotypbestämning rekommenderas, framförallt vid tecken till virilisering och menstruationsavvikelser. Detta på grund av ökad risk för bilaterala, ofta mikroskopiska, dysgerminom som framförallt ses vid dysgenetiska gonader.

Makroskopi: Makroskopiskt bilateral i 10 %, ytterligare 10 % hittas vid biopsi av kontralaterala ovariet även associerat med gonadoblastom. Storleken är ofta >10 cm, upp till 50 cm. Ytan är ofta slät med knubbiga utbuktningar. Snittytan är gummiaktigt mjuk, vanligen solid. Cystor talar för andra inslag, vanligen av teratom. Stora tumörer kan vara rupturerade med adhesionser. Grårosa-brun färgskiftning, nekros och blödning ses framförallt i stora tumörer. Multipla bitar rekommenderas framförallt från avvikande områden, bl.a. förkalkning utan nekros vilket kan representera ett gonadoblastom.

Mikroskopi: Histologiskt identiskt med seminom i testis, med förband och nästen med polygonala celler med riklig klar eller eosinofilt granulerad cytoplasma och distinkta cellmembran och rikligt med mitoser och mellanliggande fibrösa septa med lymfocyter. Ibland utbredda nekrosor eller förkalkningar.

I 3-8 % ses ansamlingar av syncytiotrofoblastiska jätteceller (hCG-positiva) som kan likna choriocarcinom. De har hCG-produktion med immunhistokemisk positivitet, men cytotrofoblaster saknas och detta påverkar ej prognosen.

Sprids ofta lymfatiskt till bl.a. paraaortala lymfkörtlar.

Immun: EMA är negativ. PLAP (membran och cytoplasma), CD117/c-kit (membran), D2-40/podoplanin (membran), OCT4 (kärnor), NANOG (kärnor), SALL4 (kärnor) är positiva. Sparsam CK-positivitet kan ses som prick i cytoplasman eller som bräm, men inte som stark infärgning av cytoplasma och membran som i embryonal cancer och gulesäckstumör.

Genetik: Majoriteten har isokromosom 12p. Mutation i c-kit-genen ses i 25-50%, i exon 17.

Differentialdiagnos: Embryonal cancer, gulesäckstumör, steroidcellstumör, klarcellscancer, lymfom, granulocellstumör.

Malignitetspotential: Malign tumör. 5 års-överlevnad är generellt 90%. Vid unilaterala rena dysgerminom med intakt kapsel är 5 års överlevnade >90 %. Ruptur, adhesion, metastaser, spridning till omgivande strukturer, bilateralitet och stora tumörer (>10 cm), kan försämra

prognosen, men bot kan ses även då. Inslag av embryonal cancer ger sämre prognos men i övrigt är histologin ej kopplad till prognos.

Gulesäckstumör ICD-O 9071/3

(Alt. Primitiv endodermal tumör, Yolk Sac Tumor/YST) (Ej rek. Endodermal sinustumör.)

Klinik: Näst vanligaste maligna germinalcellstumören. Vanligast hos barn och unga kvinnor 10-30 år, sällan över 40 år. Växer snabbt och aggressivt. Nästan alla har höjt S-AFP. Gulesäckstumör skall misstänkas vid värden över 1000 ng/ml. Även CA-125 och CEA kan vara förhöjda. Vid operation har spridning redan skett hos 30-70 % av fallen. Kan ses som en dedifferentierad komponent till epitelial malignitet, ffa hos äldre kvinnor (McNamee T - 2016).

Makroskopi: Unilateral. Bilateralitet talar för metastas. Mediandiameter 15 cm. Ytan är vanligen slät, och väl kapslad, 25 % har kapselrupturer. Tumörerna är solida-cystiska, gula-grå, ibland nodulerade. Blödning och nekros är vanligt. I 15 % ses benign dermoidcysta ipsilateralt.

Mikroskopi: Gulesäckstumörer kan vara renodlade men ses ofta som en komponent i blandad germinalcellstumör, ffa med dysgerminom, el. teratom. Gulesäckstumörer är heterogena med många olika växtsätt, men det mest karakteristiska mönstret är retikulärt växtsätt med luckert, myxoitt stroma med mikrocystor samt labyrintlika hålrum klädda med klarcelligt eller platt epitel med varierande atypi och PAS-diastas-positiva eosinofila globuli i cytoplasman (som även färgar positivt för AFP). Cylindriskt epitel har oftast en karaktäristisk bild med sub- el. supranukleära vakuoler. I 13 - 20% ses Schiller-Duvall-kroppar vilket är patognomont. Hos äldre kvinnor kan denna tumör ibland ses med samtidig epitelial tumör ffa endometrioid cancer.

Immun: Negativ för EMA. (Bra schema med bilder i WHO s. 58) Positiv i AFP (cytoplasma, ibland endast fokalt), Glypican 3 (cytoplasma, starkare men mindre specifik), SALL4 (kärnor), PLAP, alfa1-AT och LIN28. Olika speciella vävnader kan ha speciella infärgningsmönster. Negativ för OCT4, NANOG, SOX2, D2-40, CD117/c-kit och CD30. Positiv för cytokeratiner (cytoplasma), dock inte CK7.

Differentialdiagnos: Klarcellscancer, carcinosarkom, endometrioid cancer, steroidcelltumör, melanometastas, metastas av hepatocellulär cancer med mera. Skall skiljas från andra germinalcellstumörer: Dysgerminom, embryonal cancer. Hos unga: Juvenil granulosa-cellstumör, småcellig cancer av hypercalcemisk typ och Sertoli-Leydigcelltumör.

Genetik: Gulesäckstumör kan ses ihop med gonadoblastom vid gonadal dysgenesi.

Malignitetspotential: Högmalign, metastaserar och invaderar tidigt, men svarar bra på cytostatikabehandling.

Samtidig glandulär (framförallt intestinal) tumör och rena hepatoida tumörer svarar sämre på behandling.

Embryonal cancer ICD-O 9070/3

Klinik: Ovanlig tumör i ovariet i motsats till testis där man ser den mer frekvent. Sällsynta i ren form. Drabbar ffa barn och unga vuxna <30 år, medel 15 år. Kan producera lätt förhöjda AFP även utan gulesäckskomponent, samt förhöjd hCG ofta, bl.a. vid syncytiotrofoblastiska jätteceller, eller choriocarcinom-komponent. Hormonella symtom kan ses.

Makroskopi: Solid-cystisk, beige-grå-vit, mjuk-fläskig konsistens, något grymig, ofta nekroser och blödningar. Medelstorlek 15 cm

Mikroskopi: Den lägst differentierade germinalcellstumören.. Mycket solid växt, med fokala körtlar. Rikligt med mitoser, även atypiska, samt apoptoser. Uttalad pleomorfism. Blåsig kärna med klumpigt kromatin och 1-2 nukleoler. I övrigt saknas distinkta drag, växtmönstret varierar. Ses oftast som komponent i blandad (mixed) germinalcellstumör, i de flesta fall i

kombination med gulesäckstumör eller teratom, någon gång med gonadoblastom. Syncytiotrofoblastiska hCG-positiva jätteceller ses ofta, enstaka och ej tillsammans med mononukleära trofoblastceller. I sällsynta fall tillsammans med gonadoblastom och gonadal dysgenesi.

Immun: EMA-negativ. Positiv för pan-cytokeratin (AE1/3, membran), CK7 varierande. Positiv för CD30 (membran), OCT4 (kärna), NANOG (kärna), SALL4 (kärna). SOX2 varierar, men förekommande kärnpositivitet är unik bland köncellstumörerna. Ibland Glypican 3 positiv. CD117/c-kit och D2-40/podoplanin är negativa. Syncytiotrofoblaster är positiva för CK och hCG.

Genetik: Isokromosom 12p ses ofta.

Differentialdiagnos: Dysgerminom, lågt differentierad cancer m.m.

Prognos: Aggressiv, svarar vanligen bra på cytostatika, ffa efter tumörreducerande kirurgi.

Icke-gestationella choriocarcinom, ICD-O 9100/3

Klinik: Ses nästan aldrig i ren form utan utgör en ovanlig komponent i blandade (mixed) germinalcellstumörer, <1% av de maligna köncellstumörerna. Drabbar barn och unga vuxna. Förhöjt hCG, ibland mycket, och ev. hormonella symtom. Pseudopubertet, i ovanliga fall thyreotoxikosbild,

Makroskopi: Främst beroende på vilken tumör den är kombinerad med, ofta stor, solid-cystisk med nekros/blödning.

Mikroskopi: Germinalcellstumör med differentiering mot cytotrofoblast-, syncytiotrofoblast- och extravillösa trofoblaststrukturer. Morfologiskt identisk med choriocarcinom vid graviditet. Oregelbundna tumörcellsansamlingar som oftast ligger mest i den perifera delen av tumören. Ibland kring en hemorragisk massa. Kan hos äldre patienter ses ihop med lågt differentierad epitelial tumör.

Immun: Positiv för cytokeratiner, inhibin och CD10. Syncytiotrofoblasterna är positiva för hCG (cytoplasma) och HSD3B1 och de intermediära trofoblasterna är positiva för Mel-CAM, hPL, HLA-G och MUC-4.

Genetik: Enstaka fall har setts med samtidig gonadal dysgenesi.

Differentialdiagnos: I fertil ålder måste metastas från gestationellt choriocarcinom, vilken innehåller paternellt genetiskt material i DNA-analys, uteslutas, då detta spelar roll för behandling och prognos.

Malignitetspotential: Högmalign, sämre prognos än gestationellt choriocarcinom. Invaderar lokalt och sprider sig i bukhålan, metastaserar lymfatiskt och hematogent.

Blandad köncells-/germinalcellstumör, ICD-O 9085/3

De flesta germinalcellstumörer är av blandad typ. Definitionen är mer än en typ av germinalcellstumör varav minst en är primitiv. Vanligaste kombinationen är dysgerminom och gulsäckstumör. Det är en målsättning att värdera varje ingående komponent och dess storlek eftersom de mest maligna komponenterna styr prognosen. Ta många bitar.

Makroskopi: Varierar beroende på vilka typer som ingår.

Mikroskopi: Identifiering av små områden som kan vara svåridentifierade i rutinfärgning kan i viss mån underlättas av immunhistokemiska färgningar, se tabell.

Könssträngskomponenter kan ofta identifieras med inhibin, och calretinin och steroidcellstumörer med Melan-A. (Rabban & Zaloudek -2013), se nedan.

Malignitetspotential: Viktigt att i PAD-svaret betona inslag av komponenter med malign potential (omogna teratom, dysgerminom) versus högmaligna (gulesäckstumör, embryonal cancer, choriocarcinom), och om dessa överstiger ”sparsam mikroskopisk mängd”.

Gonadoblastom ICD-O 9073/1

Klinik: Upptäcks oftast vid puberteten pga primär eller sekundär amenorré, virilisering, genital missbildning eller förkalkning i ovariet. Nästan alltid före 30 års ålder, medel 18 år.

Ovanlig blandtumör, oftast ses hos patienter av kvinnlig fenotyp, med virilisering i 60 %, med abnormal kromosomal karyotyp, främst gonadal dysgenesi, androgen-insensitivitet eller manliga pseudohermafroditer. En minoritet är fenotypiska män med varierande grad av feminisering eller patienter med Turners syndrom. I 90-96 % av gonadoblastomen kan man påvisa en Y-kromosom och ofta mosaicism. I sällsynta fall upptäcks tumören vid normal geno/fenotyp pga förkalkning i ovariet.

Gonadal dysgenesi leder till progressiv förlust av primordiala könsceller vilket ger extremt hypoplastiska, dysfunktionella gonader, ofta helt bestående av fibros ("streak gonads"). Det leder till utebliven utveckling av genitalia och utebliven pubertet.

Tumöruppkomst kan ge hormonella symtom, bland annat androgenproduktion från luteiniserade, Leydigcellslika interstitiella celler. Ofta förhöjda gonadotropiner,

Rena gonadoblastom har ej förhöjt s-AFP och tumörerna är inte så stora att de behöver ge lokalsymtom. Dock är det vanligt med överväxt av annan germinalcellstumör, framför allt dysgerminom och då ses större tumörbörda som kan ge symtom.

Makroskopi: Rena gonadoblastom mäter några mm upp till 8 cm, oftast 2-3 cm. De har slät, lätt lobulerad yta, mjuk till hård, eventuellt med förkalkningar och vit-grå-gul-brun-beige snittyta. Ofta ses bilateral växt (cirka 40 %), men då ofta mikroskopiska som endast påvisas vid histologisk bedömning och ibland endast som en kvarvarande förkalkning. Ofta hypoplastisk uterus. Ibland som liten (förkalkad) komponent i köncellstumör.

Mikroskopi: Uppbyggs av rundade nästen med granulosa/sertoli-liknande celler (Inhibin+, Calretinin+, WT1+, FOXL2+, SOX9-) med små acini med primitiva könceller liknande dysgerminomceller (c-kit+, OCT4+, SALL4+, D2-40+, NANOG+). Ibland ses omgivande stromakomponent med luteiniserat stroma eller Leydigceller, utan Reinkekristaller, mest hos de äldre patienterna. Tumören kan undergå regression med hyalinisering (basalmembran-liknande material) och kalcifiering. Kvarvarade gonad utgörs då av hypoplastisk fibrotisk vävnad ("streak gonad") eller testisvävnad. Överväxt av dysgerminom (i 50 %) eller annan köncellskomponent (i 10 %), kan ske. Komponenter med köncellstumörer av andra typer, men inte typisk gonadoblastom-komponent, har setts i metastaser.

Differentialdiagnos: Blandad germinalcells-könssträngs-stromacellstumör, vilken dock inte är så uniform eller nästbildande med förkalkningar. Könsträngstumör med "annular tubules", som ofta är associerad med Peutz-Jeghers syndrom, men den innehåller inte könsceller. Påminner histologiskt om dysgerminom/seminom.

Malignitetspotential: Rent gonadoblastom har utmärkt prognos, vilket förutsätter bilateral SOE med mikroskopisk undersökning för att utesluta tumörinslag av mer malign typ. Vid samtidigt dysgerminom är prognosen mycket god, med färre, eller längre tid till, metastaser än vid rent dysgerminom. Även vid inslag av övriga mer maligna köncellstumörer är prognosen tämligen god, efter behandling. Spridning sker främst lymfatiskt, ibland peritonealt.

Blandad germinalcell-könssträngs-stromacellstumör ICD-O 8594/1

Klinik: Sällsynt. Vanligen under 10 års ålder. Okänd etiologi. Tumör med blandad germinalcells- och könssträngs-stromacellstumörkomponenter. Till skillnad från gonadoblastom som är starkt associerat till gonadal dysgenesi ses dessa tumörer hos anatomiskt, fenotypiskt och genetiskt normala kvinnor (46, XX). Vanligen inga hormonella symtom, men ibland bild av för tidig könsnognad.

Makroskopi: Vanligen unilateral. Relativt stor vid diagnos 7-18 cm. Rund-oval med kapsel. Oftast solid, kan vara delvis cystisk. Grå-rosa till gulbrun snittyta.

Mikroskopi: Blandade inisalg av germinalcellstumörer med omogen sertoli- eller granulosa- eller tubulär växtsätt. Varierande växtsätt: Trabekulär, tubulär, och blandad. Överväxt av köncellstumörkomponenten ses ibland hos patienter diagnostiserade efter menarche.

Immuno: Äkta könsträngselement är positiva för inhibin och calretinin, köncellerna liknar dysgerminomceller och är positiva för PLAP, OCT4 och c-kit.

Differentialdiagnos: Gonadoblastom. Ibland ses få könceller (c-kit+, OCT4+, SALL4+), och tumören liknar då en ren könsträngs-stromacells tumör.

Malignitetspotential: De flesta ter sig kliniskt benigna, maligna köncellstumörer och metastaser kan förekomma, oftare postpubertalt.

Könsträngs-stromacellstumörer (Sex-cord stromal tumors, SCST, Gonadala stromatumörer)

Ovarium innehåller, i likhet med testis, flera olika celler som tar hand om hormonproduktionen och utvecklingen av ägg och spermier. I ovariet finns normalt granulosa- och Sertoliceller, fibroblaster och tecaceller. Benämning ”könsträng” (eng. sex cord) syftar till en tidpunkt under utveckling i fostret där fostrets gonad fortfarande är under utveckling och inte könsbestämt, och i detta stadium finns celler som kan bygga både manliga eller kvinnliga stödjeceller. Oavsett kön kan man få tumörer från alla celltyperna.

Granulosa- och Sertoliceller bildar ofta epitelliknande arrangemang, medan fibroblaster Leydig- och tecaceller ter sig som stroma. Dessa tumörer kan vara hormonproducerande, en del oftare androgena, och andra vanligen östrogena symptom och ge kliniska symptom som blödning eller virilisering.

Under senare år har mutationer identifierats, som är mer eller mindre vanliga i olika tumörtyper, och som kan vara till hjälp vid diagnos. Adulta granulosa- och Sertolicellstumörer har i hög utsträckning 90-95% visats innehålla en FOXL2-mutation. En annan mutation s.k. DICER1 har setts i andra könstromatumörer t.ex. Sertoli-Leydigcellstumör, och kan är arvet, men ses vanligen ej i adulta granulosa- och Sertolicellstumörer. Dessa mutationer kan vara av värda att utreda för bättre indelning i subtyper och i fall av DICER1 mutation även för ev. genetisk rådgivning.

Spridning sker sällan via lymfkärlen. (Brown J - 2009, Kleppe M - 2014).

Morfologiskt finns typiska växtsätt, men även mer ospecifik bild och morfologisk överlappning mellan de olika tumörtyperna.

Även immunhistokemiskt uttrycker tumörerna samma typer av färgningar, ffa inhibin(alfa), calretinin, CD99, CD56 och Melan A.

Risken för tumörrecidiv är ofta histologiskt svårbedömd.

Tumörerna är svåra att upptäcka kliniskt under graviditet då androgener kan göras om till östrogen av placenta, och östrogena symptom maskeras av graviditeten, dessutom är tumörerna svåra att diagnostisera histologiskt på grund av ödem och luteinisering.

ICD-O

Könstromatumörer

8810/0 Fibrom

8810/1 Misstanke på fibrosarkom inkl Cellulärt fibrom

8810/3 Fibrosarkom

8600/0 Tekom/thecom

8601/0 Luteiniserat thecom/tecom ass. skleroserande peritonit
8602/0 Skleroserande stromatumör
8590/0 Signet-ring alt. mikrocystisk stromatumör
8650/0 Leydigcellstumör
7304/0 Hypertekos

Steroidcellstumörer
8670/0 Steroidcellstumör
8760/3 Steroidcellstumör, malign

Könsträngstumörer
8620/3 Adult Granulosacellstumör (aGCT)
8622/1 Juvenil granulosacellstumör (jGCT)
8640/1 Sertolicellstumör
8623/1 Könsträngstumörer med annulära tubuli (Sex cord tumour with annular tubules=SCTAT)
8631/0 Sertoli-Leydigcellstumör (SLCT), högt diff
8631/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff
8634/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff el. retiform, med heterologa element
8631/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff
8634/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff, med heterologa element
8633/1 Retiform Retiform Sertoli-leydigcellstumör
8590/1 Gonadal stromatumör UNS

Könsstromatumörer

Fibrom, ICD-O 8810/0, Cellulärt fibrom, ICD-O 8810/1

Klinik: Vanligt förekommande, alla åldrar, medel 48 år. Sällan steroidproduktion. Debuterar ibland med torsion.

Associerad med två ovanliga syndrom:

- ▲ Meigs syndrom, ascites och pleuravätska som försvinner då ovarialtumören tas bort. Ses vid 1% av fibromen, framförallt tumörer > 10 cm,
- ▲ Gorlins syndrom, (Basal cell nevus syndrom) ofta bilaterala, multinodösa, förkalkade tumörer och ses även hos unga flickor

Makroskopi: Fasta, vita el gulvit.

Mikroskopi: Korta spolformade celler med smal eller oval kärna med sparsam cytoplasma och varierande mängd kollagen. Inga eller få mitoser. Ödem och cystisk degeneration kan ses. Nekros och blödning efter torsion. I ovanliga fall ses luteiniserade celler eller mindre mängd könsträngskomponent (<10%). Områden liknande tekom kan ses men tumören skall bedömas efter den dominerande komponenten.

Cellulär variant finns, ca 10% (ICD-O 8810/1) med benign cytologi. Cellulära fibrom med 1-3 mitoser/10 Hpf är beskrivna och vanligen benigna. Vid ökat antal mitoser (≥ 4 mitoser/10 Hpf) utan måttlig-grav atypi bör tumören diagnostiseras som mitotiskt aktivt cellulärt fibrom, men gränsdragningen kan vara svår. Icke-cellrika fibrom med rikligt med mitoser är ej beskrivna (Irving JA - 2006).

Immun: Kan vara positiv för inhibin, calretinin och andra könsträngsmarkörer.

Genetik: Tri- el. tetrasomi 12 ses ofta, dock ej specifikt. Cellulära fibrom kan ha LOH 19q22.3 (PTCH) och 19p13.3 (STK11). Ses hos 75% av kvinnorna med Gorlins Syndrom/NBCCS (Nevoid Basal Cell Cancer Syndrom).

Differentialdiagnos: Massivt ödem. Fibromatos. Stromal hyperplasi (bilateral).

Malignitetspotential: Benigna. Cellulära fibrom med recidiv och peritoneala implantat finns beskrivna ffa efter ruptur eller adherenser.

Tekom, Thecom ICD-O 8600/0

(Diagnosen thecofibrom är ingen egen entitet enl. WHO 2014)

Klinik: Ovanlig <1% av ovarialtumörerna, 10% ses före 30 års ålder, medel 50-63 år, 75-84% är postmenopausala. Ger östrogena symtom, sällan androgena, och cirka var femte patient har samtidig endometrieccancer.

Makroskopi: Storleksmässigt allt från mikroskopisk till stor, oftast kring 5-10 cm. Vanligen solid, gul-beige ibland grå-vit, gummiaktig. Cystiska förändringar och hemorragiska foci ses ibland, 97 % ensidiga.

Mikroskopi: Cellmassor i förband och noduli som växer diffust ibland med inslag av, eller nodulär uppbyggnad pga fibrösa eller hyalina stråk/plack. Cellerna är oskarpt avgränsade, ovala-rund kärna med grå-rosa, måttligt riklig, blek eller vakuoliserad cytoplasma, med svaga cellgränser och syncytialt utseende. Ibland med kärnfårer (coffee-bean). Vanligen inga kärnatypier. Inga till få mitoser vanligen $\leq 5/10$ Hpf. Mer eller mindre lipidrik. Retikeltrådar ses kring varje enskild cell (retikelfärgning). Liknar cellulärt fibrom. Hälften av fallen ses med ödem, ofta uttalat. Myxoida förändringar är också vanliga. Mängden fibromatös komponent varierar. I sällsynta fall ses bisarra celler. Enstaka eller kluster med luteiniserade celler med eosinofil eller klar cytoplasma kan ses i omgivande stroma.

Små områden med könsträngskomponent (<10 %) kan ses. (Se även ”Stromal tumor with minor sex-cord elements”) (Burandt E - 2014)

Immun: Vanligen positivitet för inhibin och calretinin och andra könstromamarkörer. CD56-positivitet kan ses i de luteiniserade cellerna.

Negativ, eller fokalt positiv, för SMA, till skillnad från granulosacellstumörer, (enl. Santini D - 1995).

Differentialdiagnos: Granulosacellstumör med diffust växtsätt, vilka brukar ha kärnfårer (nuclear grooves) och glesare retikulin-nätverk, samt FOXL2-mutation och har sämre prognos. Cellulärt fibrom. Skleroserande stromatumör vilka ofta ses hos yngre, utan kliniska symptom med mer heterogen cellmorfologi. Mikrocystisk stromatumör, har annan celltyp och mikrocystor. Steroidcellscellstumörer eller graviditetsluteom kan likna luteiniserad typ med den typen av cytoplasma men är vanligen välavgränsade. Thecom har ej stromal hyperplasi, som en del steroidcellstumörer.

Malignitetspotential: Benign tumör med mycket få undantag. En del menar att sällsynta maligna thecom existerar, medan andra sorterar in dessa bland fibrosarkomen. I litteraturen förekommer rekommendationer med klinisk uppföljning vid hypercellularitet, atypi, och mer än 4 mitoser/10 hpf.

Luteiniserat tekom, associerad med skleroserande peritonit (ICD-O 8601/0)

Klin: Detta är en sällsynt variant, men relativt sett vanligare under 30 års ålder, medelålder 28 år. Buksvullnad, ascites, tarmhinder, kan ha virilisering.

Makro: Vanligen bilaterala, mjuka och cerebriforma, med beige-röd snittyta

Mikro: Dessa tumörer är cellrika med spolformade celler, samt en mindre mängd svagt luteiniserade celler, spridda eller uttalade områden med ödem innehåller luteiniserade celler med eosinofil eller klar cytoplasma ofta mycket mitoser. Hyalina plack ses ofta och ibland förkalkningar. Växt runt folliklar och diffust engagemang av cortex men inte medulla, kan vara iögonfallande.

Immun: De spolformade cellerna är ofta negativa för könstromamarkörer, men de luteiniserade cellerna är positiva.

Prognos: Den skleroserande peritoniten kan ge kliniska symtom med buksvullnad, ascites och tarmhinder, och är potentiellt letal. Patogenesen är okänd. Tumören metastaserar ej.

Fibrosarkom (ICD-O 8810/3)

Klinik: Ytterst ovanligt, ses i alla åldrar men mest hos äldre. Hematogen metastasering.

Makroskopi: Vanligen unilateral. Solid med nekroser och blödningar

Mikroskopi: Eventuellt del av fibromatös tumör. Cellrik i långa spolcelliga fascikler med diffus, måttlig-grav atypi, ≥ 4 mitoser/10 Hp, abnormala mitoser, nekroser och blödningar vanliga. (Irving JA - 2006).

Genetik: I sällsynta fall ses Maffucis syndrom och Gorlins Syndrom/NBCCS (Nevoid Basal Cell Cancer Syndrom).

Differentialdiagnos: Cellulära eller mitosrika fibrom. Primärt eller metastatiskt endometrie-stromasarkom. Metastas av GIST. Sarkomatoid granulosacells-tumör.

Malignitetspotential: Malign, dålig prognos.

Skleroserande stromatumör, ICD-O 8602/0

Klinik: Utgör 2-6 % av ovarialstromatumörerna. Ofta unga, 80% under 30 år, medelålder 27 år. De vanligaste symptomen är adnexresistens, smärta, endast ett fåtal fall är associerade med androgena symptom (ffa under graviditet), östrogen- eller progesteronproduktion. Ev. Meigs syndrom. Man tror att tumören eventuellt uppkommer ur perifollikulära myoidea stromaceller, en cellpopulation i theca externa med glattmuskel actin-specifik positivitet. CA125 kan vara förhöjt.

Makroskopi: Unilateral, skarpt avgränsad. Solid grå-vit-gul yta ofta med cystiska eller ödematösa områden och gula partier, 1-20 cm, vanligen 3-5 cm (< 10 cm), ibland större.

Mikroskopi: Diffust avgränsad pseudolobulering, växt med cellulära partier separerade av mindre cellulära/ödematösa områden med skleros och tätt kollagen, som typiskt förgrenas till tunna septa, ev. cystisk degeneration. Typiskt ses 2 celltyper med spolformade celler resp. runda, luteiniserade celler. Karakteristiskt vaskulärt nätverk med riklig förekomst av tunnväggiga, grenade (stag horn-utseende) alt. ”hemangiopericytomlika” kärl, även ektatiska, ffa i cellulära områden. Retikeltrådar ses kring varje enskild cell. Ibland ses signetringceller med lipidinnehåll – luteinceller. Få mitoser. Ev. många mastceller.

Immun: Varierande uppgifter i litteraturen. Beskrivs bl.a. som positiva för Calretinin, FOXL2, ER, PGR, Vimentin, CD34, aglutathion S-transferas, samt varierande för SMA, Desmin, Inhibin, CD99, CD10, VGF/VEGF och Fli1. Negativ för keratiner och EMA. (Enl. Blaustein, Nucci & Oliva samt Mutter & Prat samt Roth LM - 2014)

Genetik: En del tumörer har haft en subpopulation med trisomi 12.

Differentialdiagnos: Kan överlappa med fibrom, thecom (10 % är under 30 år) och steroidcellstumör. De karaktäristiska kärlen ses ej i luteiniserade tekom. Ödem ses i zoner, i motsats till utbrett ödem, som vid massivt ovarialödem, en reaktiv förändring efter torsions-episoder. Vid signetringceller skall metastas övervägas.

Malignitetspotential: Benign.

Signet-ring stromatumör ICD-O 8590/0

Klinik: Mycket sällsynt. Drabbar vuxna 21-83 år, ofta vid 30-årsåldern. Icke-funktionell tumör.

Makroskopi: Vanligen unilaterala. Solida, ofta gelatinöst inslag makroskopiskt.

Mikroskopi: Spolceller och rundade celler med excentrisk kärna och stora vakuoler som liknar signetringceller. Cellerna kan ses strödda eller fokalt ansamlade i en fibromatös bakgrund. Ej atypier eller mitoser. Liknande områden kan ibland ses i granulosacellstumörer.

Tolkas ibland som en variant på skleroserande stromal tumör, medan andra skiljer på dessa. Färgningar för glykogen, men ej fett eller mucin. Ibland eosinofila hyalina globuli.

Immun: Vimentin, SMA är positiva, men EMA, Inhibin och mucinfärgningar negativa.

Differentialdiagnos: Metastas av signetringcells cancer, som dock oftast är bilateral och positiv i slem- och keratinfärgningar. Primär mucinös carcinoid som är positiv i neuroendokrina markörer och ofta ses samtidigt med teratomkomponent. Adenomatoid tumör som är calretininpositiv. Ev. differentiering mot skleroserande stromacellstumör som brukar vara pseudolobulerade eller lipidrika med prominent vaskularisering.

Malignitetspotential: Benign

Mikrocystisk stromatumör ICD-O 8590/0

Klin: Sällsynt, 26-63 år, medel 45 år.

Makro: Unilateral, medel 9 cm, solida-cystiska, fast och beige-vit.

Mikro: Tre komponenter - Mikrocystor, solida cellulära zoner och kollagent stroma.

Mikrocystorna brukar dominera och består av ovala-runda cystor som flyter samman till oregelbundna kanaler. Benign cellbild men inslag av bisarra celler ses ofta.

Immun: Vanligen CD10-positiv samt Inhibin och Calretinin-negativ. Pan-CK kan vara fokalt positiva, men EMA negativ. Fall med WT1 och b-catenin positivitet i kärnorna har rapporterats.

Genetik: Mutation i b-catenin (CTNNB1) har setts.

Prognos: Ingen malign klinik har rapporterats.

Steroidcellstumörer (Tid. Lipidcellstumörer)

Steroidcellstumörer UNS (ICD-O8760/0, maligna 8760/3)

0,1% av ovarialtumörerna, ofta hormonproducerande. Består av >90 % celler som liknar steroidhormon-producerande celler.

Klinik: Alla åldrar, medel 43 år. 50 % har androgena symtom, alt. östrogena symtom i 10 %. I sällsynta fall symtom av progesteron eller kortison (Cushings sd).

Makroskopi: Vanligen unilaterala, solida, lobulerade, välavgränsade. Gul-brun-svart yta, ibland blödning. Små tumörer, <1 cm, kallades tidigare stromalt luteom (se nedan).

Mikroskopi: Solida aggregat, ibland i nästen och rader, med celler med eosinofil, lipidfattig granulär eller ljus, lipidrik, vakuoliserad cytoplasma. Runda kärnor med en central, rund nukleol. Ej Reinke-kristaller till skillnad från Leydigcellstumör. Ibland prominent stroma. Varierande mängd intracytoplasmatiska lipochrompigment. Ibland markerad atypi och ökad mängd mitoser. Hyperthecos kan ses i omgivande stroma ffa vid små tumörer.

Immun: Vanligen starkt positiva i immunhistokemisk färgning för Inhibin, Calretinin och SF-1. FOXL2 negativ. Positivitet kan ses för MART-1 (Melan A). (Negativa i WT1 till skillnad från övriga ovariella könstromatumörer enl. Zhao - 2009.)

Differentialdiagnos: Differentieras bland annat mot graviditetsluteom eller andra ovarialtumörer med oxyfil differentiering, samt Leydigcellstumörer, som ligger i hilus med Reinkekristaller och ofta Leydig/hilus-cell hyperplasi. Malign adrenal cortical tumör måste övervägas vid malign steroidcelltumör, som är sällsynt.

Malignitetspotential: Svår att prognostisera histologiskt, enl. en studie där medelstorleken var 8,4 cm sågs 33-43 % med malignt beteende, ökad risk sågs där vid storlek >7 cm i diameter, blödning, nekros och ≥ 2 mitoser/10 HPF. (Hayes – 1987) Dock exkluderande de stromala luteomen, och därutöver är så stora tumörer ovanliga i svenskt material, varför andelen maligna tumörer kan förväntas vara lägre. Recidiv har noterats i 10 % efter 5 år, och dessa kan vara viriliserande.

Stromalt luteom

(ingår i Steroidcellstumörer enl. WHO 2014, men finns som separat entitet i andra referensböcker och tas därför upp även här)

Klinik: Vid diagnos är 80 % postmenopausala. Vanligen östrogenproducerande, ibland androgena symptom. Denna typ utgör 20-25 % av steroidcells-tumörerna.

Makroskopi: Liten tumör, unilateral i mer än 95 %, välavgränsad, solid, grå-vit till gul-brun.

Mikroskopi: Oftast med en bakgrund av stromal hyperplasi med fokal luteinisering. Ligger centralt, med omgivande ovarialcortex, begränsad till ovarialstromat. Består av luteiniserade stromaceller, små runda kärnor med en prominent nukleol, riklig eosinofil-blek cytoplasma, få mitoser, 0,5-3 cm. Skall inte innehålla Reinkekristaller.

Differentialdiagnos: Stromal hyperthecos, luteiniserad granulocellstumör, thecom och graviditetsluteom.

Malignitetspotential: Benign

Leydigcellstumör (ICD-O 8650/5)

Klinik: Tillhör och utgör ca 20 % av steroidcellstumörerna. 32-82 år, med huvudsakligen postmenopausalt, medelålder på 58 år. Vanligen androgena symptom.

Makroskopi: I ovarialhilus, sällan bilaterala, små, medelstorlek 2,4 cm. I eller nära ovarialhilus. Solid, mjuk gul-beige till rödbrun snittyta.

Mikroskopi: Välavgränsad, utan kapsel, steroidceller med rund kärna med prominent nukleol, riklig eosinofil, ibland klar, cytoplasma som växer diffust eller lobulerat. Lipochrompigment ses ofta. Nukleära pseudoinklusioner resp. bisarra kärnor kan ses. Skall innehålla Reinkekristaller, men diagnosen kan även övervägas vid typisk placering i hilus och med en bakgrund av nodulär hiluscells hyperplasi, cellulära områden med kärnansamlingar med mellanliggande cellfria eosinofila stråk och fibrinoida nekroser i tumörkärl.

Immun: Positiv i inhibin, calretinin, SF-1 och vanligen Melan-A.

Differentialdiagnos: Andra steroidcellstumörer som inte har Reinke-kristaller.

Malignitetspotential: Benign. Viriliserande symptom kan gå tillbaka postoperativt.

Hormonproducerande hyperplasi

Vid stromal hyperplasi ffa i kombination med stromal hypertekos kan såväl androgena som östrogena symptom uppstå pga hormonproduktion.

Rena könsträngstumörer

Adult granulocellstumör, ICD-O 8620/3

Klinik: 1 % av ovarialtumörerna. De flesta som drabbas är kring menopaus, medel 50-55 år, men adult granulocellstumör (aGCT) har beskrivits i alla åldrar. Dessa är efter fibrom en av de vanligaste könsträngs-stromacellstumörerna, samt den vanligaste östrogenproducerande ovarialtumören som orsakar hormonrelaterade förändringar i endometriet. 10% är androgena. 10% har akuta symptom pga torsion el. ruptur. Vanligen långsam tillväxt och mycket sena recidiv kan ses.

Makroskopi: Mer än 95 % är unilaterala. Medel 10 cm. Gråvita-beige-gula, beroende på fetthalt. Mest solida och/eller med cystor, ofta blodfyllda, i kraftigt varierande storlek, som kan orsaka hemoperitoneum. En småcystisk variant finns som ofta ses med androgena symptom.

Mikroskopi: Innehåller granuloceller ofta med kärnfåra (coffee-bean kärna) vilket är karaktäristiskt, men inte specifikt och inte framträdande i alla tumörer. Sparsam cytoplasma,

men ibland luteiniserad med riklig, eosinofil cytoplasma och kärnfårorna kan då försvinna. 2% har bisarra celler. Retikel ses kring grupper av celler (till skillnad från tecom/fibrom).

Växtsätt vanligt med diffust, liknande tecom/fibrom, även band-trabekelform, nästbildande (insulärt), makrofollikulärt eller pseudo-papillärt. Cirka 30 % har specifik mikrofollikulär bild med patognomona Call-Exner kroppar. Ibland ses tubulära sertoliformationer och har då brukat klassas som kombinationstumör (tidigare kallat gynandroblastom).

Heterologa mucinösa el. hepatoida områden ses, men sällan. Vid samtidig juvenil granulosa cellstumör benämns tumören efter den dominerande komponenten.

Immun: Positiv för Inhibin, Calretinin, SF-1 och CD56.

Immunfärgning för FOXL2 är positiv, dock ej specifik för aGCT, till skillnad från mutationsanalysen.

Varierande positivitet kan ses för: WT1, CD99 (membranös), CD10, ER, PGR, S100, SM-actin och desmin.

Kan vara positiv för panCK men är negativa för CK7 och EMA.

(Negativ för Melan A (Mart-1) enl. Zhao - 2009).

(Liksom juvenil GCT vanligen positiv för SMA, till skillnad från thecom/fibrom, enl. Santini D - 1995)

Genetik: Mutation i FOXL2-genen (Missense somatic point mutation i forkhead box L2, 402 C till G) har noterats i ca 95% av fallen och analysen har mycket hög sensitivitet och hög specificitet för aGCT (Foulkes WD - 2016).

Differentialdiagnos: Carcinom framförallt endometrioida. Thecom/fibrom. Carcinoider. Endometriestromasarkom. Lymfom. Andra könsträngstumörer. Cystisk aGCT kan likna corpus luteumcysta men har ofta androgena symptom.

Malignitetspotential: Svårt att förutsäga malignitetsgrad morfologiskt. Kan recidivera sent efter 5 -20(-30) år. Stadium är den viktigaste faktorn, (inkl. växt utanför ovariet eller tumörruptur) 5-års-överlevnad - St I 84-87%, St_≥II 38-60%. Andra faktorer som föreslagits är >5 mitoser/10 Hpf, tumörstorlek > 15 cm, kärnatypi (gäller ej ”bisarra” kärnor), ålder > 40 år och bilateralitet.

I en studie endast inkluderande aGCT med FOXL2-mutation (94% av alla) sågs en sjukdomsspecifik 5- resp 10-års överlevnad på 97,4% resp. 91,8%. Recidiv sågs i 1/3 av fallen och dessa hade en 5- resp 10-års överlevnad på 76,4 resp. 53,6 efter 1:a recidivet.

Liknande totalöverlevnad sågs bland aGCT med wild-type för FOXL2 (6,2% av alla).

(McConechy - 2016) Recidivlokaler, i fallande ordning: Bäckenet, buken, retroperitoneum, lever, buk, bäckenvägg, lymfkörtlar, lunga resp. ben. (Bryk A - 2016)

Juvenil granulosa cellstumör, ICD-O 8622/1 3

Klinik: <5% av granulosa cellstumörerna. Uppträder i 97% före 30 års ålder, medel 15-17 år men kan ses även vid 60+. Östrogensymtom är vanligt, förtida könsutveckling, blödningar, amenorré. Torsion el. ruptur kan ge akuta symptom. I sällsynta fall ses paraneoplastisk hypercalcemi.

Makroskopi: Unilaterala i 98 %. Solid och/eller cystisk. Beige-gul, ofta nekroser eller blödningar. >95% är St I. Storlek upp till >30 cm, medel 10-12 cm.

Mikroskopi: Specifik morfologi med granulosa celler i nodulär eller diffus växt och olikstora cystrum/makrofolliklar, av varierande storlek och form med eosinofil/basofil innehåll, klädda med cytoplasmarika eosinofila/bleka celler. Mellanliggande kollagena band och bakomliggande myxoitt stroma. Prominent intercellulärt ödem och ökat antal luteiniserade celler (vid graviditet). Rundad hyperkromatisk kärna, utan långsgående fåror och ofta riklig eosinofil (luteiniserad) cytoplasma. Ofta mer mitoser och vanligen mindre stroma än i den adulta varianten, men dessa varianter kan ses i samma tumör. Uttalad atypi ses i 10-15 %.

Pseudopapiller kan ses. Ibland rikligt stroma eller uttalad skleros, resp. komponent av adult granulosa-cellstumör.

Immun: Positiva för Inhibin, Calretinin, SF-1, CD99, WT1 och CD56. Kan vara positiv för panCK men negativa el. fokalt positiva för EMA.

Tillsammans med adult GCT vanligen positiv för SMA, till skillnad från thecom/fibrom (enl. Santini D - 1995).

Genetik: Endast en minoritet med denna diagnos har påvisats med FOXL2-mutation, till skillnad från adult form. Kan ses ihop med Olliers syndrom (enchondromatos), Maffuccis syndrom (enchondromatos och multipla subcutana hemangiom), Goldenhars syndrom och Potters syndrom. Ca 30% har setts med somatisk mutation gsp oncogen, och ca 60% har en aktiverande mutation av AKT-genen. (Fuller - 2017)

Differentialdiagnos: Småcellig cancer (associerad med hypercalcemi), adult granulosa-cellstumör, thecom, primitiv köncellstumör, klarcellscancer.

Malignitetspotential: Stadium I har god prognos med 10-års överlevnad 85-95% (Foulkes WD - 2016). Mer avancerat stadium: Tumörruptur, celler i peritoneal vätska och extra-ovariell spridning, innebär högre risk för recidiv. Cirka 5 % är aggressiva, och recidiverar vanligen inom 3 år.

Sertolicellstumör, ICD-O 8640/1

Klinik: Sällsynt. Alla åldrar, medel 30 år. Unilateral. 40 % har hormonella symptom, vanligast östrogena.

Makroskopi: Medelstorlek 8-9 cm, lobulerad solid, gul till brun, ev. nekros eller blödning.

Mikroskopi: En sällsynt benign tumör som histologiskt liknar fetal testis, således vävnad av manlig karaktär. Epitelet innehåller ihåliga eller solida tubulära formationer med Sertoli celler, alt. andra växtsätt, med lite-ingen atypi, få mitoser och inga eller enstaka Leydigceller. Retiform variant kan likna gulesäckstumör. Lipidrik variant finns.

Immunfärgning: Majoriteten är positiva för inhibin, calretinin, CD99, CD56, WT1, SF-1, FOXL2, panCK och CD99. Glattmuskelspecifikt aktin och S100 är ibland positiva. EMA är negativ.

Genetik: Enstaka fall är associerade med Peutz-Jeghers syndrom. I en studie var 5 av 8 Sertolicellstumörer DICER 1 muterade (Conlon - 2015)

Differentialdiagnos: Sertolicellslignande endometrioitt adenocarcinom, Sertoli-Leydigcells tumör.

Malignitetspotential: Vanligen utmärkt prognos, i exceptionella fall ses malignt förlopp, med metastas, associerat med storlek >5 cm, >5 mitoser/10 Hpf, kärnatypi och nekros.

Gynandroblastom

(Denna diagnos utgår enl. WHO 2014, benämns och kodas istället som kombinationstumör.)

Klinik: Extremt sällsynt. Mest hos unga vuxna. Ofta överdiagnostiserad.

Mikroskopi: Blandning av väl differentierad Sertoli-cellstumör och granulosa-cellstumör med minst 10 % av den mindre utbredda tumören. Ibland lägre differentiering.

Genetik: I en studie visade 2/5 tumörer med denna diagnos DICER1-mutation, och 2 av fallen med DICER1 wild-type visade FOXL2-mutation. (Conlon - 2015)

Malignitetspotential: Oftast benign. Lägre differentiering respektive juvenil typ av granulosa-cellstumör kan tas som observandum.

Könssträngtumör med annular tubules (Sex cord tumour with annular tubules, SCTAT) ICD-O 8623/1

Klinik: Ovanlig <1% av könsträng-stroma tumörerna. Unilateral, ofta hormonproducerande. Beskriven i åldrarna 4-76 år, men drabbar framförallt patienter mellan 20-40 års ålder. I 30 %

är fallen associerad med Peutz-Jeghers syndrom och är då oftare mindre, bilaterala, multifokala, kalkifierade och associerade ev. med mucinös cervixcancer av gastrisk typ (adenoma malignum) i cervix. Vissa tumörer producerar alfa-inhibin eller progesteron.

Makroskopi: Unilaterala, utom vid Peutz-Jeghers syndrom som kan vara bilateral och multifokal. Solid-cystisk, gul-beige snittyta.

Mikroskopi: Enkel eller komplett ringformad struktur med perifer kärna och central hyalin kropp (antipodal arrangement) som kan vara kontinuerlig med omgivande hyalint stroma. Cylindriska celler med klar-skummig cytoplasma och rund-oval hyperkromatisk kärna med liten nukleol. Dessa strukturer ligger ofta mer spritt vid Peutz-Jeghers syndrom, samt ofta med förkalkningar. Ibland små foci med granulosa- eller sertoliceller.

En elektromikroskopisk undersökning har visat Charcot-Böttcher-filament som i Sertoliceller.

Immun: Positiva för Inhibin, Calretinin, FOXL2, SF-1, WT1 och CD56. Ev. positivitet i panCK, men EMA-negativa.

Genetik: Germline mutation i STK11 med LOH i 19p13.3 kan ses i tumörer vid Peutz-Jeghers syndrom.

Differentialdiagnos: Gonadoblastom. Granulosacellstumör, Sertolicellstumör.

Malignitetspotential: Benigna vid Peutz-Jeghers syndrom. Sporadiska tumörer är i 20-25 % är lågradigt maligna, med relativt frekvent förekomst av lymfatisk spridning, ofta efter lång tid. Infiltrativ växt och mer än 4 mitoser/10 Hpf har större sannolikhet att recidivera. Patienter med Peutz-Jeghers syndrom kan ha cervical adenoma malignum vilken i sig kan ha dålig prognos.

Sertoli-Leydigcellstumörer (SLCT)

Det är tumörer som histologiskt liknar fetal testis, således vävnad av manlig karaktär. Dessa består av en ren form eller en blandning av sertoliceller (vilka liknar epitelcellerna i rete), fibroblaster och Leydigceller, och är tidigare även kallad Andro/Arrhenoblastom, framförallt vid androgena symtom. Vid intermediär respektive låg differentiering, vilket är vanligare än hög differentiering, ses även primitivt könstroma och ibland heterologa strukturer. Cirka 4 % är rena Sertolicellstumörer.

ICD-O:

- 8631/0 Sertoli-Leydigcellstumör, högt diff
- 8631/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff
- 8634/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff el. retiform, med heterologa element
- 8631/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff
- 8634/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff, med heterologa element
- 8633/1 Retiform Retiform Sertoli-leydigcellstumör

Klinik: Färre än 0,5 % av ovarialtumörerna. Ses i åldrarna 1-84 år, medel 25 år, vid retiform typ 15 år. 40-60 % har hormonella symtom oftast på grund av testosteronproduktion (ca 1/3), ibland östrogenproduktion. Några har förhöjt S-AFP men sällan i nivå med gulesäckstumörer.

Makroskopi: Unilaterala i > 97%, 2-3% har spridning utanför ovariet vid diagnos, men sällan lymfkörtelmetastaser. Solida gulaktiga-rosa-grå eller cystiska ffa vid retiform typ eller heterologa element. 2-35 cm, de flesta är 5-15 cm.

Mikroskopi: Graderingen baseras på hur väl tumörcellerna bygger sertoli-tubuli, atypier och mitoser.

Vid hög differentieringsgrad ses tubulärt mönster av sertolistrukturer med omgivande sjok av Leydigceller, separerade med bindvävssepta. Minimal cytologisk atypi och inga mitoser.

Vid intermediär differentiering ses cellulära basofila lobuli separerade av hypocellulärt, ödematöst stroma. I lobuli ses Sertoliceller med diffus eller dåligt definierad tubulär växt, nästen och stråkiga formationer. Mikrocystikt växtsätt kan ses. Omogna Sertoliceller med

sparsam cytoplasma och små runda-ovala kärnor. Leydigcellerna är antingen blandade med Sertolicellerna eller ses perifert i lobuli.

Vid låg differentiering ses diffust eller sarkomatoitt växtsätt och lågt differentierade Sertolice-ller. Sparsamt med små områden med oskarpt formade tubuli. Leydigceller sparsamt förekommande eller frånvarande.

Heterologa element kan ses, utom vid hög differentiering, i 20-30% av tumörerna, framför allt i form av mucinöst gastrointestinalt epitel, men även endometrioida körtlar, carcinoid, omoget brosk eller skelettmuskel m.m.

Retiform variant ses också vid intermediär eller låg differentiering, men oftare hos yngre, medelålder 15 år, och är mer sällan viriliserande. Ofta slitsformade cystor och tubuli med trubbiga papiller med ett enkelradigt kubiskt epitel. Varierande mitosförekomst.

Immun: Positiva för vimentin, cytokeratin, inhibin och calretinin med varierande utfall i stroma och könsträngskomponenterna. Sertoli- och Leydigcellerna kan vara positiva för CD56, SF-1 och WT1. CD99 kan vara positivt i sertolicellerna. Leydigcellerna färgar för MelanA. Ca 50% är FOXL2-positiva. DICER-1 färgar ffa sertolicellerna.

Genetik: 60% av ovariella SLCT har DICER-1 mutation. Mutationen har även identifierats i en del andra tumörer, dock är en del av dessa andra SCST där överlappande morfologi förekommer.

En andel av fallen med DICER-mutation är hereditär (OMIM #601200) och är då associerad med bl.a. multinodös struma, pleuropulmonellt blastom och cervikalt embryonalt rabdomyosarkom. Medianålder i gruppen var i en studie 13 år. (Witkowski L - 2016)

Differentialdiagnos: Andra könsträngs/stoma-tumörer, carcinoid tumör av trabekulär typ, FATWO (mesonefrisk adnextumör), endometrioitt stromasarkom, gulesäckstumör, carcinosarkom, tubulär Krukenbergstumör.

Retiform variant kan likna serösa eller endometrioida ovarialtumörer.

Malignitetspotential: Vid hög differentiering ses nästan 100% överlevnad, medan intermediära tumörer uppvisar ca 10% malignt förlopp. Recidiv vid låg differentiering i 59%. Även stadium \geq II, heterologa komponenter, ruptur och adherens är associerad med sämre prognos. Recidiv kommer oftast tidigt, 60% inom ett år och 6-7% efter 5 år, och ses framförallt i pelvis eller abdomen, men fjärrmetastaser till lunga, lymfkörtlar lever och övre delen av kroppen finns rapporterat. Virilisering kan delvis gå tillbaka efter tumörexcision.

Gonadal stromatumör UNS, Oklassificerbar gonadal stromacellstumör, ICD-O 8590/1

Klinik: Dåligt definierad, svåravgränsad grupp som står för mindre än 5% av könssträngstumörerna. Används för könstromacellstumörer som inte passar in i övriga grupper. Vid graviditet kan prominent ödem eller uttalad luteinisering göra tumörcellerna svårbedömda.

Mikroskopi: Lågt differentierad, diffus eller spolcellig tumör med enstaka tubuli eller strängliknande strukturer som ej kan kategoriseras vidare. Parenkymet kan te sig som intermediärt mellan granulosa- och sertolicellsdifferentiering.

Malignitetspotential: Överlevaden är liknande den för adult granulosa- och Sertoli-Leydigcellstumörerna, med 92% 5-årsöverlevnad och 74% 10-års överlevnad.

Övriga, mesenkymala tumörer

I denna grupp presenteras den maligna tumören Småcellig cancer i ovariet, hyperkalcemisk typ (SCCOHT), och därutöver adenosarkom, endometriestromasarkom, resp. leiomyosarkom vilka är vanligare i uterus.

ICD-O

8044/3 Småcellig cancer, hypercalcemisk typ (SCCOHT)

Endometriestromasarkom (ESS)

8931/3 Låggradigt

8930/3 Höggradigt

8933/3 Adenosarkom (Endometrioitt adenosarkom, Mesodermalt/Müllerskt adenosarkom)

8890/3 Leiomyosarkom

Småcellig cancer, hypercalcemisk typ (SCCOHT) (ICD-O 8044/3)

Klinik: Sällsynt. Unga kvinnor 1-44 år, medel 23 år. Cirka 2/3 har paraneoplastisk hypercalcemi. Har associerats med rhabdoid resp. omogen köncells tumör, och har i stor utsträckning SMARCA4-mutation. Hereditär form finns, oftare bilateral. (Foulkes WD - 2016, McCluggage WG - 2017, under publikation)

Makroskopi: Vanligen unilaterala och ofta stora (medel 15-20 cm). Lobulerad, nodulär eller slät med solid grå-beige snittyta med många nekroser och blödningar samt cystisk degeneration. Hälften har spridning i peritoneum vid operation.

Mikroskopi: Diffus tumörväxt, med tätliggande små blå celler, med ovala-runda kärnor med en liten nukleol, tätt packade ansamlingar, ibland i öar eller trabekler, samt spolcellig växt. Typiskt är förekomst av en del follikelliknande strukturer med proteinöst oftast eosinofilt innehåll. I ca 40 % av fallen ses stråk av större celler med blåsig kärna, stor nukleol och riklig eosinofil cytoplasma (liknande rhabdoida eller luteiniserade celler). Rikligt med mitoser. Sparsam stromamängd, ibland myxoid eller ödematös. Nekroser och blödningar är vanligt, mucinöst epitel ses i 15 %.

Immun: Ingen specifik immunhistokemisk bild, ofta kärnpositiv i WT1 och p53, fokalt positiv för keratiner och EMA, CD10 och calretinin. Ibland positivt för CD56.

Negativ för inhibin, CK5/6, chromogranin, desmin, S100 och TTF1. (McGluggage WG - 2004). Sall4 är partiellt positiv i ca hälften av fallen (McGluggage WD - 2017).

Negativ eller fokalt svagt positiv för CD99 till skillnad från primitiv neuroektodermal tumör.

Mutation i SMARCA4 sågs i 17 fall av SCCOHT, med förlust av immunfärgning i 16 av dessa, medan endast 2/274 andra tumörer visade expressionsförlust. (Conlon N - 2016)

Men även varierande infärgning och heterogenitet har setts (Karanian-Philippe M - 2015)

Genetik: En hereditär form av SMARCA4A finns, och har setts i upp till 43% av fall med SMARCA4A-mutation. (Witkowski - 2016)

Diff: Juvenil granulocellstumör, har östrogena symtom, mer nodulärt växtsätt, follikelliknande strukturer och inte så primitiva celler. Lymfom. Melanommetastas.

Andra småcelliga cancrar: Ewing (PNET) innehåller speciella translokationer, ffa, i 85-90 % av fallen t(11;22) (q24;q12), sk EWSR1-FLI1. ”Intra-abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor” (DSRCT) som bedöms var en primitiv tumör av mesotelialt ursprung, och som innehåller en translokation - t(11;22)(p13;q12) s.k. EWSR1-WT1, vilka kan diagnostiseras bl.a. med FISH analys. PAX3/7-FOXO1, SS18-SSX1/2/4 translokationerna kan vara av intresse om man behöver utesluta alveolärt rhabdomyosarkom och synovialt sarkom.

Prognos: Högmalign. Stadium är den viktigaste faktorn. Fördelaktiga drag vid stadium Ia är ålder över 30 år, normal preoperativ calciumnivå, storlek mindre än 10 cm och frånvaro av stora celler.

Endometriestromasarkom (ESS) ICD-O Låggradigt 8931/3, Höggradigt 8930/3

Klinik: Sällsynt i ovariet, associerad med endometrios i ungefär hälften av fallen.

Mikroskopi: Identisk med sin motsvarighet i uterus, monomorfa celler med framträdande mängd små kärl. Kan ha mer än 10 mitoser/Hpf.

Differentialdiagnos: Metastas från uterin ESS, könssträng-stromatumörer med dominerade spolcellig komponent.

Malignitetspotential: Motsvarande spridd uterin ESS, men materialet är för begränsat för tillförlitlig statistik.

Adenosarkom (Endometrioitt adenosarkom, Mesodermal, Müllerskt adenosarcom) ICD 8933/3

Klinik: 30-84 år, medel 54 år. Ruptur vanligt. Fler än 10 % har endometriosis.

Makroskopi: 2/3 begränsade till ovariet. Mest solida, ev. med exkrescens på ytan.

Mikroskopi: Benigna–atypiska körtlar, oftast av endometrioid typ i ett sarkomatöst stroma, ofta liknande lågradigt endometriestromasarkom, med periglandulär ansamling, intraglandulära protrusioner (påminnande om phyllodestumör), åtminstone lätt atypi och varierande mitosmängd, eventuellt med heterologa komponenter ex. könssträngelement. Sarkomatös överväxt ses i 30 %, könscellskomponent i 15 %, heterologa inslag 12,5 %.

Immun: Positiv för CD10, ER och PGR. Vid sarkomatös överväxt ses höggradig sarkomatös bild i stromat, och immunhistokemin blir mer ospecifik, ev. ses även rhabdomyomatös differentiering.

Differentialdiagnos: Sarkom, endometrioitt adenofibrom.

Malignitetspotential: Ofta långsamt växande, maligna. Sämre prognos vid ålder <53år, tumörruptur, höggradigt sarkom och sarkomatös överväxt.

Leiomyosarkom ICD-O 8890/3

Sällsynt, glattmuskeltumörer ses i < 1% av ovarialtumörerna. Klassificeras liksom uterina leiomyosarkom med atypibedömning, mitosantal och tumörnekroser. Varianter med atypiska eller mitosrika leiomyom samt osäker malignitetspotential finns. Gränsdragning mot andra stromala tumörtyper med glattmuskeldifferentiering är inte klarlagd. (Lerwill – 2004)

Andra sarkomtyper som är ej specifika för ovarierna men kan ses.

Kvalitet, kompetens, konsult/eftergranskning

Kvalitetsmätning – Nyckeltal

Då det finns få fall av dessa tumörtyper kan man inte förvänta sig meningsfull statistik per klinik.

Det är dock viktigt att kodning sker enl. gemensamma rutiner för att regionala och nationella sammanställningar och jämförelser skall kunna utföras.

Önskvärt är att en plattform för en nationell digital bilddatabas upprättas med referensfall - typfall och ovanliga fall.

Kvalitet immunfärgningar

De centrala färgningarna inom denna diagnostik, inhibin och calretinin för könstromatumörer, och EMA samt t.ex. SALL4, Glypican 3 och OCT4 för köncellstumörer bör testas inom kvalitetssäkringsprogram.

Lokal kompetens

Målsättningen är att patologer som svarar ut gynekologiska preparat skall vara kompetenta inom området och bör regelbundet delta i kurser och konferenser inom gynekologisk patologi och angränsande områden.

Samtliga patologer involverade i gynekologisk diagnostik bör delta i Equalis-utskick gällande gynekologisk patologi.

Eftergranskning, Referenspatolog

Konsult- alt. eftergranskning är önskvärt i de fall diagnosen orsakar vidare utredning och behandling, särskilt fall med köncellstumörer och könstromatumörer fall bör prioriteras , utom mogna teratom eller typiska granulocellstumörer.

Vid oklarheter rörande orientering el. liknande är det dock 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.

IX. Administrativt

Snomedkodning

Topografikoder

T 80000	Vulva
T 81000	Vagina
T 82000	Uterus (vid hysterektomipreparat)
T 83000	Portio, cervix
T 84000	Endometrium (vid biospsier, hysteroskopiresektat, 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(ICD-O koder enl. WHO 2014)

Köncellstumörer

Teratom

9080/0 Teratom, moget

Monodermala teratom inkl. somatiska tumörvarianter (urval):

- 9090/0 Struma Ovarii, benignt
- 9090/3 Struma Ovarii, malignt
- 9091/1 Strumal carcinoid
- 8243/3 Goblet cell carcinoid alt. Mucinös ovarial carcinoid

9080/3 Teratom omoget
Övriga
9060/3 Dysgerminom
9071/3 Gulesäckstumör (endodermal sinustumör)
9070/3 Embryonal cancer
9100/3 Icke-gestatonellt choriocarcinom
9073/1 Gonadoblastom
9085/3 Blandad köncellstumör
8594/1 Blandad köncells/könstromatumör

Könssträngs-stromacellstumörer

8810/0 Fibrom
8810/1 Misstanke på fibrosarkom inkl Cellulärt fibrom
8810/3 Fibrosarkom
8600/0 Tekom/thecom
8601/0 Luteiniserat thecom/tecom ass. skleroserande peritonit
8602/0 Skleroserande stromatumör
8590/0 Signet-ring alt. mikrocystisk stromatumör
8650/0 Leydigcellstumör
7304/0 Hypertekos
8670/0 Steroidcellstumör
8760/3 Steroidcellstumör, malign
8620/3 Adult Granulosacellstumör
8622/1 Juvenil granulosacellstumör
8640/1 Sertolicellstumör
8623/1 Könsträngstumörer med annulära tubuli (Sex cord tumour with annular tubules=SCTAT)
8631/0 Sertoli-Leydigcellstumör (SLCT), högt diff
8631/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff
8634/1 Sertoli-Leydigcellstumör, medelhögt diff el. retiform, med heterologa element
8631/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff
8634/3 Sertoli-Leydigcellstumör, lågt diff, med heterologa element
8633/1 Retiform Retiform Sertoli-leydigcellstumör
8590/1 Gonadal stromatumör UNS inkl. UTROSCT

Övriga, mesenkymala tumörer

8044/3 Småcellig cancer, hypercalcemisk typ (SCCOHT)
8240/3 Låg-gradig neurendokrin tumör (LgNET)/Carcinoid
8249/3 Atypisk carcinoid
Hög-gradiga neuroendokrina cancrar (HgNEC)
8041/3 Småcellig endokrin cancer (ScNEC)
8013/3 Storcellig endokrin cancer (LcNEC)
Endometriestromasarkom (ESS)
8931/3 Låggradigt
8930/3 Höggradigt
8933/3 Adenosarkom (Endometrioitt adenosarkom, Mesodermal, Müllerskt adenosarcom)
8890/3 Leiomyosarkom

KVAST-gruppen

Medlemmar

Redaktionsgrupp för detta vårdprogram:

Henrik Edvardsson, Klinisk patologi, Karlstad

Anna Måsbäck, Klinisk patologi, Lund, Labmedicin Skåne

Angeliki Papagiannopoulou, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Diana Taslica, Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Sofia Westbom Fremer, Klinisk patologi, Lund, Labmedicin Skåne

Övriga medlemmar:

Julia Bak, Klinisk patologi, Universitetssjukhuset, Linköping

Joe Carlson, Klinisk Patologi, Karolinska universitetssjukhuset, Solna

Ann-Marie Levin Jakobsen, Klinisk patologi, NUS, Umeå

Eva Lundin, Klinisk patologi, NUS, Umeå

Claudia Mateoiu, Klinisk Patologi, Sahlgrenska Sjukhuset, Göteborg

Anna Tolf, Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Övriga KVASt-dokument inom gynekologisk patologi återfinns på Svensk förening för patologis hemsida - <http://svfp.se/node/219>

Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet

Svensk förening för patologi, 10 maj, Vårmötet 2017.

Referenser

Rekommenderad litteratur och 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. Crum CP, Nucci MR, Lee KR Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology. 2nd ed, Elsevier Saunders, 2011 ISBN 978-1-4377-1764-9
3. 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
4. Nucci MR, Oliva E (Eds.): Diagnostic pathology. Gynecological Amirsys publishing inc. 2014, ISBN 978-1-931884-60-0
5. 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
6. Dabbs DJ, Diagnostic Immunohistochemistry, theranostic and genomic applications. Saunders Elsevier 2010, ISBN 978-1-4160-5766-6

Kompletterande referenser

1. Bass BP, Engel KB, Greytank SR et al. 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? Arh Pathol Lab Med 2014;138:1520-30)

2. Brown J, Sood AK, Deavers MT et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009;113:86-90
3. Bryk A, Färkkilä A, Bützow R et al. Characteristics and outcome of recurrence in molecularly defined adult-type ovarian granulosa cell tumor. *Gynecol Oncol* 2016;143:571-7.
4. Burandt E, Young RH. Thecoma of the ovary: a report of 70 cases emphasizing aspects of its histopathology different from those often portrayed and its differential diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1023-32
5. Conlon N, Schultheis AM, Piscuoglio S et al. A survey of DICER1 hotspot mutations in ovarian and testicular sex cord-stromal tumors. *Mod Pathol* 2015;28:1603
6. Conlon N, Silva A, Guerra E et al. Loss of SMARCA4 expression is both sensitive and specific for the diagnosis of small cell carcinoma of ovary, hypercalcemic type. *Am J Surg Pathol* 2016;40:395-403
7. Doig T and Monaghan H. Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Cancer* 2006;16:36-40
8. Foulkes WD, Gore M, McGluggage WG. *Gynecol Oncol Rare non-epithelial ovarian neoplasm: Pathology, genetics and treatment.* 2016;142:190-8
9. Fuller PJ, Leung D, Chu S. Genetic and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. *Clin Genet* 2017;91:285-91.
10. Hashmi AA, NAZ S, Edhi MM et al. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: in institutional experience. *World J Surg Oncol* 2016;14:91
11. Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumors (not otherwise specified). A clinicopathological analysis of 63 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:835-45
12. Irving JA, Alkushi A, Young RH et al. Cellular fibroma of the ovary. A study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:929-38.
13. Karanian-Philippe M, Velasco V, Longy M. et al. SMARCA4 (BRG1) loss Of expression is a useful marker for the diagnosis of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type (ovarian rhabdoid tumor): a comprehensive analysis of 116 rare gynecologic tumors, 9 soft tissue tumors, and 9 melanomas. *Am J Surg Pathol* 2015, 39;1197-205
14. Kleppe M, Arnkretz LC, Van Gorp T et al. Lymph-node metastasis in stage I an II sex cord stromal and malignant germ cell tumours of the ovary: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2014;133:124-7
15. Lerwill MF, Sung R, Oliva E, et al. Smooth muscle tumors of the ovary A clinicopathologic study of 54 cases emphasizing prognostic criteria, histologic variants, and differential diagnosis *Am J Surg Pathol* 2004 ;28(11) :1436-51
16. McConechy MFA, Färkkilä A, Horlings H et al. Molecularly defines adult granulosa cell tumor of the ovary: the clinical phenotype. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(11):djw134
17. McGluggage WG Ovarian neoplasms of small round cells. A review. *Adv Anat Pathol* 2004;11:288-96
18. McGluggage WG, Witkowski L, Clarke BA et al. Clinical , morphological and immunohistochemical evidence that small cell carcinoma of the ovary of hypercalcemic type (SCCOHT) may be a primitive germ cell neoplasm. *Histopathol* 2017 (28 jan Epub ahead of print)

19. McNamee T, Damato S, McCluggage EG. Yolk sac tumours of the female genital tract in older adults derive commonly from somatic epithelial neoplasms: somatically derived yolk sac tumours. *Histopathol* 2016;69:739-51.
20. 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
21. Rabban JT & Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex-cord-stromal tumours. *Histopathol* 2013;62:71-88
22. Roth LM, Gaba AR, Cheng L, On the Pathogenesis of Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary: A Neoplasm in Transition. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:449
23. Santini D, Ceccarelli C, Leone O et al. Smooth muscle differentiation in normal human ovaries, ovarian stromal hyperplasia and ovarian granulosa-stromal cells tumors. *Mod Pathol* 1995;8:23-30.
24. Usubütün A et al. Omentectomy for gynecologic cancer. How much sampling is adequate form microscopic examination. *Arch Patol Lab Med* 2007;131:1578-81
25. Witkowski L, McCluggage WG, Foulkes WD. Recently characterized molecular events in uncommon gynecological neoplasms and their clinical importance. *Histopathol* 2016;69:903-13.
26. Zhao C, Vinh TN, McManus K et al. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:3354-366.

Länkar till gällande vårdprogram

<http://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/gynekologi/aggstock/vardprogram/>