

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

I. Innehållsförteckning

II. Klinisk bakgrundsinformation

Epiteliala ovarialtumörer sorteras i vissa sammanhang i två grupper kallade Typ I och Typ II tumörer, med hänsyn till etiologi, biologi (bl.a. efter genmutationer) och klinik.

Typ I tumörer utgör ca 20 % av ovariala carcinom. Dessa är oftast:

- långsamt växande
- stadium 1 vid diagnostillfället
- bärare av genetiska förändringar som B-RAF/K-RAS, PTEN och CTNNB1 mutationer i 30-50%, men sällan p53 mutationer.

Histologiska motsvarigheter är Låggradigt (Lg) seröst, mucinöst, och endometrioidt adenocarcinom samt Brennertumörer som alla är ”Typ I tumörer”.

Ursprunget är associerat med endometriosis när det gäller endometrioida och klarcelliga typer, och därför räknas även klarcells cancer till Typ I tumörer, även om dessa kliniskt beter sig som Typ II tumörer.

I cystadenom och serösa borderline tumörer, vilka kan ligga till grund för utveckling av invasiv Låggradig serös cancer (LGSC) och även i primär ovariell mucinös cancer ses samma KRAS mutationer som i intilliggande borderlinetumör och cystadenom, vilket anses som bevis för att dessa tumörer också tillhör Typ I gruppen.

Typ II tumörer är lågt differentierade, och snabbt växande. Till dessa hör Höggradig serös cancer (HGSC), carcinosarcom och odifferentierad ovarialcancer. Dessa aggressiva tumörer uppvisar mutant P53, vilket brukar ses i form av immunhistokemisk positivitet i mer än (60-75% av tumörcellerna eller total negativitet (till skillnad från ”wild-type” med strödda positiva celler), men inte B-RAF/K-RAS mutationer.

HGSC anses till stor del ha sitt ursprung från intraepiteltialt carcinom i tubans fimbriedel, som också uppvisar mutant P53.

Vid blandad tumörtyp, med andra typer ($\geq 10\%$ av epitelet) kodas detta med egen kod (blandat adenocarcinom) om det finns och/eller med kod för de olika involverade tumörtyperna.

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

III. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

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

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

Buusköljvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat

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

Tillsats av heparin behövs omgående för att undvika koagulering.

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

IV. Anamnestisk remissinformation

Remiss - Anamnesen skall vara lätt läslig och innehålla:

Identifikation - patientens namn och personnummer

Preoperativ diagnos och frågeställning med adekvat anamnestisk information - sjukhistoria, hereditet, hormonstatus, hormonterapi eller annan behandling, rtg-fynd, relevanta laboratoriedata.

Beskrivning av vilka preparat som medföljer inklusive operationsmetod, sidoangivelse och preparatmärkning.

Vilket datum preparaten är tagna

Insändande läkare och avdelning, samt ev. annan betalande avdelning.

Ev. önskemål om svarsdag.

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

V. Utskärningsanvisningar

Allmänt

Materialet som processeras bör vara fixerat i sammantaget 24-36 timmar i 4-6 % buffrad formaldehyd motsvarande 8-10 ggr preparatvikten. Fixeringen kan ske före utskärning, då kan solida och blodrika områden genomskäras i skivor för att fixeras bättre, dock får detta inte inkräkta på radikalitetsbedömningen.

Ovarium

Ev. tumörväxt på ovarialytan är viktig att dokumentera, t.ex. knottriga områden. Även kapselruptur kan bero på tumörväxt i kapseln, tag bitar för att kartlägga detta. Att tuscha misstänkta områden på ytan är av värde.

Gula nyanser i tumören kan betyda fettinnehåll, dvs steroidproducerande tumörer.

Fettfärgning (ex Oil Red) kan göras på färskt eller formalinfixerat material som fryssnittas.

Tag minst tre bitar från tumören, om tumörmängden räcker till för detta. I stora tumörer, framför allt om gränsdragningsproblematik föreligger (ex borderlinetumörer), rekommenderas 1-2 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).

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

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

Tuba

Från tuborna bäddas fimbrierna, eftersom tumörursprung från tuborna oftast debuterar i den delen, samt en uterusnära skiva, för identifiering av ev. tumörväxt mellan tuba och uterus. Vid profylaktisk kirurgi pga ärftlig ovarial/tubarcancer skall hela tuban bäddas i skivor eftersom ockult cancer ses i relativt många BRCA-bärare. (Medeiros – 2006, Rabban – 2009, Gwin – 2009)

Oment

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

Lymkörtlar

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

Appendix: Vi misstänkt ovarialcancer, ffa vid mucinösa tumörer skall appendix extirperas. Hela appendix bör bäddas vid mucinös ovarialtumör, ffa vid bilaterala tumörer eller pseudomyxoma peritonei.

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

Vätskor

Buuskölvätska, ascites, cystvätska och pleuraexsudat kan analyseras som vätskebaserad cytologi, alt. Som utstryk ev. efter filtrering/centrifugering. Inför ev. immunfärgning, om histologiskt material inte föreligger, är det ofta en fördel med paraffinbäddning av materialet (t.ex pellet el. cellblock) för att kunna använda standardiserade metoder för immunhistokemisk färgning, och därmed säkrare kunna särskilja primärtumörer från metastaser. För differentiering mellan borderlinetumörer och högt differentierade invasiva tumörer behövs histologiskt material för diagnostik av ev. invasiv växt.

VI. Analyser

Immunhistokemiska färgningar vid differentialdiagnostik

Huvuddelen av de ovariella tumörerna kan diagnostiseras i rutinfärgning (HE-färgning). Vid tumörer med avvikande histologi eller nodulärt växtsätt i ovariet skall annan typ eller metastatisk växt övervägas. Dessa tumörer är även bra att diskutera inom kollegiet för att med samlad erfarenhet av rutinhistologin kunna göra en optimal bedömning och utredningsplan.

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

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

SC, Serös Cancer – CK7, CA125 positiva, CK20 och CDX2 negativa.

LgCH, Låggradig serös cancer- p16 fläckvis positiv och wild-type p53 <60-80% (siffran varierar i olika referenser)

HgSC, Högradig serös cancer- P16 är vanligen utbrett och starkt positiv

MC, Mucinös cancer – CK7 vanligen utbredd positivitet, CK20 är ofta positiv men vanligen mindre utbrett än CK7. CDX2 kan vara positiv och vimentin ofta positiv.

*PAX 8 varierar mellan olika referenser ca 0-50 % positiv (ofta svagt och fokalt). (Ref. Ordonez - 2012)

CCC, Klarcellig cancer – Positiva för HNF1b, NapsinA och oftast CK7-positiva.

EC, Endometrioid cancer – Positiva CK7 och ofta för CA125 och vimentin ofta positiv, CK20 negativ. Aberrant infärgning för p53 är vanligast vid hög FIGO-grad.

Metastaser till ovariet skall övervägas vid:

Liten tumörstorlek (< 10-12 cm)

Bilaterala tumörer

Nodulärt växtsätt

Tumör på ovarialytan eller i ytliga ovarialcortex

Infiltrativ växt med stromal desmoplasi

Engagemang av hilus eller lymfovaskulär tumör

Signetringceller

Ovanlig klinisk historia

(För immunhistokemi, se under resp. tumör)

Utmognad av metastaserande tumör kan ses i ovariet, ffa vid cystbildning. Den metastaserande härden får då en mer benign bild (kan se ut som cystadenom/borderline) och kan starkt imitera en primärtumör.

Vid mucinös ovarialcancer skall metastasering övervägas, ffa vid bilateral och extra-ovariell växt. (Kurman - 2011 s. 748).

Pseudomyxoma peritonei är vanligen metastas av appendixtumör (se Mucinösa tumörer Kap. VIII).

Cancermetastaser til ovarierna ses ffa från: colon, appendix, pancreobiliärt och bröst.

Andra varianter är melanom och hematologiska maligniteter.

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

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

Ursprung intestinalt

Klin: 40-80 år. 10 % debuterar med ovarialtumör.

Makro: 80 % är bilaterala med medelstorlek på 12,5 cm. Blödning och nekros är vanligt.

Ursprung ventrikel

Klin: Inte så vanligt i västvärlden som i övriga världen. Medel 43 år.

Makro: 80 % bilaterala. Oftast stora, fasta tumörer. Kan vara ödematös, ffa centralt.

Ursprung pankreatobiliärt

Klin: Relativt ovanligt. Medel 56-63 år.

Makro: Ofta bilaterala, mycket varierande tumörstorlek. Kan vara blandat solida och cystiska och imitera primärtumör i ovariet.

Ursprung appendix

Klin: Mindre vanligt än bröst- resp. colorektala metastaser. Oftast medelålders kvinnor. Vid pseudomyxoma peritonei är appendix det vanligaste ursprunget. Låggradig tumör (LAMN – Lowgrade Appendiceal Mucinous neoplasm ICD-O 8480/1), ofta cystisk, medeldiameter 15 cm. Adenocarcinom ofta fast tumörvävnad, medeldiameter 11 cm.

Makro: 90% bilaterala.

Ursprung bröst

Klin: Medelålder 49 år.

Makro: 2/3 är bilaterala, vanligen < 5cm och solida.

VII. Information i remissens svarsdel

PAD-svar

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

Tumör: Utseende samt mått, tredimensionellt vid solida tumörer i ovarium resp. tuba.

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

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

Histopatologisk typ: Höggradig serös, endometrioid, mucinös, låggradig serös klarcellig m.m.

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

Tumör på peritonealytor eller andra organ: Icke invasiva implantat (vid Lg serös tumör alt. seromucinös borderlinetumör) resp. metastaser för övrig tumörspridning.

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

NYTT i senaste stadiindelningen är storlek vid St IIIA1(ii) Retroperitoneala lymfkörtelmetastaser – Är någon metastas >10 mm i största omfång

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

Diagnos:

Tumörtyp, origo (ovarium, tuba, peritoneum - höger, vänster, bilateralt), engagerade resp. oengagerade organ/lokaler.

Antal lymfkörtlar med/utan metastas samt om någon metastas överstiger 10 mm (0 el. ≥ 1 , för Stadium III).

VIII. Rekommenderade klassifikationssystem

Stadieindelning enl. FIGO

Ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer, 2013

Stadium I	<p>Tumören är begränsad till ovarium/ovarier eller tuba/tubor</p> <p>IA Tumören är begränsad till ena ovariet med intakt kapsel eller en tuba. Ingen tumörväxt på ovariets eller tubans yta. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.</p> <p>IB Tumören är begränsad till båda ovarierna med intakta kapslar eller båda tuborna. Ingen tumörväxt på ovariernas eller tubornas ytor. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.</p> <p>IC Tumören begränsad till ena eller båda ovarier eller tubor, med någondera av följande: IC1 Tumörruptur under operationen IC2 Kapselruptur innan kirurgi eller tumörväxt på ovarial eller tubarytan IC3 Maligna celler i ascites eller buksköljvätska</p>
Stadium II	<p>Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna med utbredning i bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer</p> <p>IIA Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor och/eller ovarier</p> <p>IIB Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader</p>
Stadium III	<p>Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna eller är en primär peritonealcancer, med cytologiskt eller histologiskt verifierad spridning till peritoneum utanför bäckenet och/eller metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar</p> <p>III A1 Enbart cytologiskt eller histologiskt verifierade retroperitoneala lymfkörtelmetastaser III A1 (i) Alla metastaser ≤ 10 mm i största omfång III A1 (ii) Någon metastas >10 mm i största omfång</p> <p>III A2 Mikroskopiska extrapelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser</p>

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

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

Stadium IV Fjärrmetastaser exkluderande peritonealmetastaser.

IVA Pleuravätska med cytologiskt verifierade maligna celler

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

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

Histologisk klassifikation

Tumörgradering - 2-gradigt system för serösa ovarialtumörer
(fr.o.m. 1 Jan 2014)

Höggradigt seröst adenocarcinom

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

Låggradig serös tumör

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

Bedömning av kärnatypi, monomorfa kärnos vs pleomorfa, i det värsta området i tumören. Kärnorna kan ha nukleoler i både höggradiga (Hg) och låggradiga (Lg) serösa tumörer. Lg-celler har vanligen huvudsakligen runda eller ovala kärnor med jämnt fördelat kromatin, nukleoler kan vara framträdande. Hg-celler har vanligen oreglbundet fördela kromatin och varierande förekomst av makronukleoler.

I detta system är det mitosindex som är den andra faktorn och detta skall mätas i det mest mitotiskt aktiva området ("hot spot").

Vanligen har Lg serösa carcinom ett mitosindex $\leq 12/10$ Hpf, medan höggradiga har > 12 mitoser/Hpf. Denna bedömningsfaktor kan användas när kärnatypibedömningen ger osäkert resultat. (Malpica A – 2004, Malpica A – 2007, Vang R – 2009)

FIGO-gradering - gäller endometrioida adenocarcinom.

FIGO grad 1, mindre än 5% solid tumörkomponent

FIGO grad 2, 5 – 50% solid tumörkomponent

FIGO grad 3. mer än 50% solid tumörkomponent

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

Skivepiteldifferentiering och morulabildning utesluts i bedömningen av solid tumörkomponent.

Differentiering mot ursprung i endometriet

Gäller ffa höggradig serös resp. endometrioid cancer.

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

Var ligger största tumörbördan?

Är myometriet invaderat, utifrån eller inifrån?

Finns kärlinväxt?

Finns atypisk enometriehyperplasi?

Finns tumör i tuban/tuborna?

Växer tumören ytligt på el. inne i ovariet?

Ses ovariell endometriosis?

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

Tumörer med blandad epiteltyp

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

TUMÖRTYPER

Indelningen är korrigerad efter senaste WHO-utgåvan om gynekologiska tumörer (2014). Då ändringar har gjorts har koderna här angivits enl. ICD-O systemet, vilken till allra största delen överensstämmer med den vanligast förekommande Snomed-kodningen.

Om Serösa tumörer – Pelvin serös neoplasi

Generella kommentarer: Serös cancer ansågs tidigare huvudsakligen uppstå i ovariet. Pga olika uppkomst, mutationsmönster, prognos, progressionsmönster och behandlingssvar har man funnit att det rör sig om två olika tumörtyper, vilka kallas i Låggradig Serös Cancer (LgSC) och Höggradig Serös Cancer (HgSC) Uppkomst ur mesotel med Müllersk metaplasi är den tidigare uppkomstmodellen, men då små adenocarcinom av höggradig typ har noterats i tuborna, men sällan i ovarierna, hos BRCA-patienter med profylaktiskt borttagna adnexae, har ursprung från tuba, men spridning över till ovariet blivit en senare förklaringsmodell. Denna modell har visats via atypier, p53-mutationer och övergång i Serös Tubar Intraepitelal Cancer (STIC) med mitoser, immunhistokemiskt påvisbar proliferationsökning (Ki67) och avvikande infärgning för p53. STIC har påvisats i upp till 60 % och med ockluderande tumörväxt i ytterligare 20 % av tumörer som enl. de rådande kriterierna bedömts som

ovariala. Samhörigheten har också påvisats med samma typ av p53-mutation och matchande telomer-längd i STIC och spridd tumör.

”Field-cancerization” är en annan förklaringsmodell.

I 15-30 % av HgSC ovarialcancer är tuban tumörfri.

HgSC är den dominerade tumörtypen av de båda, varför tidigare forskning huvudsakligen kan appliceras på denna typ. Bakgrundsfakta för uppkomst, m.m. för LgSC är delvis ännu oklart, men överlevnaden är generellt längre samtidigt som denna typ svarar dåligt på behandling, varför kirurgisk radikal operation är eftersträfvansvärt.

Serös cancer i uterus är en sort för sig, vilken dock kan vara histologiskt svåravskiljbar, ev kan immunhistokemisk färgning för WT1 vara av värde.

Ursprungsbedömning

Enligt senaste utgåvan av WHO:s böcker om gynecologisk patologi från 2014 (Ref. WHO - 2014) kan höggradiga serösa tumörer som växer i ovariet samlas inom begreppet ”(extra-uterin) pelvin HgSC”, där bedömning av ursprunget skall vara pragmatiskt och baseras på erfarenhet och professionellt omdöme, och inte bara baseras på volymen av regionala tumörmängder. För diagnosen ”Höggradigt seröst adenocarcinom i peritoneum” gäller dock att ovarier och tubor skall vara tumörfria.

Psammomkroppar ses ofta vid serösa tumörer med papillärt växtsätt, såväl benigna som borderline och cancer, men kan förekomma vid andra epitelyper, t ex endometrioida tumörer.

Reaktiva mesotelproliferationer och makrofaghärdar kan likna serös papillär tumörväxt, och detta är viktigt att skilja åt, så att patienten får korrekt stadiindelning.

Endosalpingios inklusioner med små benigna körtlar med enkelradigt cylinderepitel och enkla papillformationer samt ev. psammomkorn, ses i ca 40 % av patienter med borderlinetumör. Ej prolifererande. Dessa påverkar inte prognosen.

Salpingolith

Psammomkorn omgiven av ett enkelt lager av epitel, ses i 24 % av stadium 1 borderlinetumörer. Okänd signifikans.

Seröst cystadenom/adenofibrom och ytpapillom (ICD-O 8841/0, 9014/0 resp. 8461/1)

Klin: 40-60 år, asymptomatisk, utom vid stor tumör.

Makro: Cystor i ovariet definitionsmässigt > 1 cm vs inklusionscystor. Kan bli > 30 cm, cystorna vanligen med vattnigt innehåll. Bilaterala i 10-20 %. Oftast partiellt eller komplett cystiska. Adenofibromatösa delar med multipla knubbiga utskott, ibland dominerande solida.

Mikro: Cystor och papiller, icke-stratifierat och stratifierat epitel, kubiskt-cylindriskt, liknande tubarepitel. Cilier brukar ses, ibland endast fokalt. Prominent fibröst stroma motiverar epitetet adenofibrom. En del har kubiskt epitel motsvarande ovariets yta, dessa brukar inkluderas i gruppen benigna serösa tumörer. Foci motsvarande borderlinetumör med hierarkisk förgrening av papillerna, uttalad epitelial stratifiering ock avknoppande epitel skall ses innan borderlinetumör överväges, och bör då överstiga 10% sv tumören, kallas annars ”fokal epitelial proliferation”. (Ref. Crum – 2011)

Genetik: Innehåller ej KRAS eller BRAF-mutationer, monoklonalitet kan dock förekomma, liksom ibland DNA-förändringar i epitelcellerna, något som däremot är vanligt i stromat.

Prognos: Benigna, men kan recidivera. Om en atypisk prolifererande komponent förekommer på ovarialytan bör detta kommenteras.

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

(Synonymer: Serös tumör med låg malignitetspotential, Låggradig serös tumör utan invasion, ev. med mikroinvasion enl. nedan).

Klin: Mindre vanlig än höggradig serös cancer (HgSC). Medelålder 42 år. Och inte relaterad till BRCA1/2. Skydd av högre paritet, infertilitet vanligare än vid Hg SC.

Spridd sjukdom ses i ca 13 %, är ass. med invasiva implantat (LgSC) i 8 %, kan ge ascites.

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

Mikro: Prolifererande atypisk med utbredning i > 10 %

- Histologiskt lätta-måttliga kärnatypier (grad 1-2).
- Mitoser
- Epitelproliferationer, oftast papillär med ”tufting” (tofsighet) och avknoppande epitelförband. kubiskt-cylindriskt ev. stratifierat epitel. Varierande antal polygonala celler och hob-nail celler med eosinofil cytoplasma. Klar cytoplasma kan ses.

Mikropapillär variant av serös borderlinetumör (ICD-O 8460/2), har spridd sjukdom i ca 27% och då associerad med invasiva implantat (LgSC) i 50%,

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

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

Mikroinvasion: Fokal mikroinvasion i stromat <5 mm ses i 10-15 % av fallen, med små ansamlingar eller dissocierade atypiska celler i lakunära hålrum, oftast utan stromareaktion, av samma typ eller med mer riklig eosinofil cytoplasma, som den ytliga komponenten.

Områden med mikroinvasion får vara multipla, (Kurman - 2011). Den ”eosinofila” är den vanligaste typen och utgörs av ansamlingar av maligna celler i spatier. Se upp med tvärsnittningseffekter. Enl. Maniar et al 2014, har de mikroinvasiva cellerna tecken till apoptos med förlust av proliferation och hormonexpression, vilket kan passa med att denna bild inte påverkar prognosen.

Implantat ses hos 10-20 % av patienterna. Icke-invasiva implantat finns i två varianter Epiteliala resp. Desmoplastiska.

Otvetydig invasion kan vara svår att påvisa. I tydliga fall ses infiltration av underliggande vävnad med slumpmässigt förelade cellhårdar vilket skall benämnas som Lg serös cancer (LGSC), vilket ibland (8 %) kan ses vid ovariella borderlinetumörer, ffa vid ”mikropapillär” typ. Vissa studier har man visat att implantat med cytologi motsvarande invasiva implantat, speciellt i form av små, solida nästen, omgivna av hålrum, mikropapiller (> 5 ggr så långa som breda) och kribriform växt har en klinik som liknar den vid invasiva implantat/LGSC. Differentiering mellan icke-invasiv och invasiv implantation kan dock vara svår och reproducerbarheten är ej kartlagd (Seidman – 2004, Morice – 2014, Bell - 2001)

Pelvina lymfkörtlar associerad med borderlinetumör: Endosalpingios, kluster med eosinofila celler (degenererade), implantat och, sällan, LGSC som infiltrerar genom att ersätta lymfkörtelparenkym.

Prognos: Stadium 1 innebär lika god prognos som bakgrundsbefolkningen.

Mikroinvasion påverkar inte prognosen.

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

Förekomst i lymfkörtlar ger ingen försämrad prognos.

LGSC (invasiva infiltrat), vilket ses hos 8 % av patienter med extra-ovariell sjukdom/implantat.

En del har långdraget förlopp och kan kan recidivera som borderlinetumöre eller LGSC.

Sammantaget progredierar ca 5% till LGSC, denna progression kan ha långt förlopp.

(Seidman – 2000)

Immun: PanCK+, EMA+, BerEp4+, WT1+, Pax8+. P53 wild type, p16 inte diffust positiv.

Hög frekvens ER (93-100%) och PGR (84-97%) (Escobar J – 2013).

Serösa adenocarcinom

Låggradig serös cancer (LgSC) ICD-O 8460/3

Klin: 5 % av serös ovarial-(tubar, peritoneal) cancer. Riskfaktorer inte analyserade. Ungefär 10 år yngre än HgSC. De flesta identifieras med utbredd sjukdom men med mindre tumörvolym än HgSC.

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

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

Papiller och enstaka celler som infiltrerar stromat regellöst, makropapiller med omgivande

klyftbildning. Ofta ass med borderlinetumör. Vanligen lätt-måttlig atypi, med begränsad

pleomorfi, jfr HgSC. Nästan aldrig nekros, ofta kalk och vanligen låg proliferation (ofta 2-3 mitoser/10 Hpf)

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

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

P16 är ofta ospecificikt infärgad, fokalt och med måttlig-svag infärgning, inte diffust positiv.

Ki67/Mib-1 < 75% av cellerna

Positivitet för ER (96%) och PGR (44-68%) vid minimigräns svag/fokal infärgning, resp 81-

85% och 24-28% vid stark/utbredd infärgning (Escobar J – 2013, Sieh W - 2013),

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

Genetik: KRAS och BRAF-mutationer är vanligt (50-60 %). Utbredd LgSC har lägre

frekvens BRAF-mutation. Genetiskt relativt stabil och förlust av 1p63 verkar vara den mest signifikanta avvikelser.

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

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

Klin: Medel 63 år. Illamående, viktförlust, ökat bukombång, tyngdkänsla, busmärtor, förstoppning, miktionspåverkan. Symtom från ascites eller pleuravätska. S-CA125 ofta förhöjd. Majoriteten av ovarie/övriga gyn cancer. Två tredjedelar av patienter med denna typ av serös ovarialcancer diagnostiseras i sena stadier då tumören har spritt sig till övriga organ i bukhålan och ofta till paraaortala körtlar. Skyddsfaktorer, sen menarche, tidig menopaus, hög paritet. P-piller skyddar. Några procent tros uppstå ur borderlinetumörer, 2 % har områden med borderlineutseende. (Blaustein-2014)

Makro: I mer än 1/3 av fallen tumör mindre än 1 cm. Ofta bilaterala, cystiska, papillära, beige vit, ofta med nekros och blödning. Tumorna kan vara makroskopiskt involverade ffa fimbrialdelen, ibland med små tumörer i fimbrierna ev. oidentifierbara.

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

Pleomorfi ev. och bisarra el. multinukleära, papillär, glandulär ofta slitsformade, och/eller

solid växt. Solida band med tumör kan likna urotelial cancer. Ofta prominenta, röda nukleoler.

Ofta nekros. Varierande mängd psammomkroppar. Kan vara intracystisk och påminna om borderlinetumör, fast med grava cellatypier.

Immun: Vanligen positiva: CK7, PAX8, CA125 (membranfärgning). WT1 är kärnpositiv i 90 % (Kurman-2014) med varierande utbredning intensitet. (Diff endometrioid som brukar vara negativ).

Nästan alla HgSC uppvisar mutation i TP53 vilket ses som aberrant immunhistokemisk färgning där **>80 % är diffust och starkt infärgat alt. helt negativ (nonsense mutation)**. (Ref. Köbel M - 2009)

Ki67/Mib-1 >75% av cellerna

p16 är ofta diffust positiv

Positivitet för ER (83-85%) och PGR (39-65%) vid minimigräns svag/fokal infärgning, resp 61-70% och 12-14% vid stark/utbredd infärgning (Escobar J – 2013, Sieh W - 2013)

Genetik: Hereditet i 15-20 %, 12-13% med germline mutationer i BRCA, ffa BRCA1 (17q21.31) och BRCA2 (13q13.1) med medelålder 49-53 år och 50 % (20-65%) risk resp. 55-58 år och 11-37% risk, 22,6 % av HgSC är BRCA muterade och nästan alla BRCA-muterade tumörer är HgSC (ref. Alsop K - 2012). Även ökad risk vid ex. Fanconi (DNA-repair gener).

Prognos: Alla får kemo pga dålig prognos. Stadiet är största prognosfaktorn, 75-80 % har avancerade stadier redan vid prognos och < 25 % i Stadium III/IV blir botade (?) av dagens terapier. Mängden kvarvarande tumör efter staging och debulking är den viktigaste prognostiska faktorn, tumören skall vara makroskopiskt komplett borttagen. Molekylärt har TIL (CD3+ och CD8+) samt BRCA germline-mutationer ass. med bättre prognos.

Vanliga differentialdiagnoser

Klarcellig cancer, se nedan. Enligt Han G et al. – 2008 bör klarcelliga områden i serös cancer tolkas som klarcellsmetaplasi, förutsatt att områdena har en immunhistokemisk profil som stämmer med den serösa komponenten (vanligen WT1+, ER+, p53+).

Endometrioitt carcinom: p16 negativ eller ospecifikt, fläckvis positiv, ER vanligen positiv, WT1 huvudsakligen negativ och Vimentin ofta/ibland positiv, i varierande utsträckning.

Mesoteliom: Positiva: caldesmon, CK5, , calretenin. Negativa: Ber-EP4, ER.

Övre GI-trakten, se under mucinösa adenocarcinom

(Papillär) Thyroidea cancer:

Panel: TTF-1+, thyreoglobulin+, PAX8+

Bröstcancer:

Panel: Mammoglobin+, GCDFP-15+

Negativ: PAX8 (Woodard AH – 2011) och CA125.

WT1 är vanligen negativ

Mucinösa tumörer

Mucinöst cystadenom, adenofibrom ICD-O 8470/0, 9015/0

Klin: Ung. 80 % av mucinösa ovarialtumörer. Medel 50 år. Trycksymtom från buken, ev. hormonspt pga luteiniserat stroma.

Makro: 95 % unilaterala med glatt yta. Multiloculära (multicystiska), mindre ofta uniloculära. Upp till 30 cm i diameter.

Mikro: Mucinöst G-I epitel liknande gastriskt foveolärt el. intestinalt epitel med bägarceller och ibland endokrina celler el. Paneth celler. Fokala papiller. Mkt stroma – adenofibrom – ovanligt. Stromat kan vara hormonellt aktivt, luteiniserat. Extravaserat mucin (pseudomyxoma ovarii) el. mucinösa granulom.

Diff: Mucinös tumörkomponent kan även ses vid: Brennertumör, Endometrioitt adenocarcinom, Sertoli-Leydigcelltumör, teratom, granulosacellstumörer och carcinoider.

Histogenes: Kan vara ass. med mogna teratom (trol. ursprung ur könscell i dessa fall) el. Brennertumörer (trol. ursprung ur ytepitel) i ca 10 %.

Genetik: Upp till 58 % har KRAS-mutationer.

Prognos: Benigna, kan recidivera efter cystenukleation.

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

Klin: Näst vanligaste (30-50 %) av borderlinetumörerna (i Asien vanligast, upp till 70 %). 13-(40-49)-88 år. Nästan alltid unilateral. Vid bilateralitet skall metastas övervägas. Inget väldokumenterat fall med peritoneala implantat, dvs alla är i princip Stadium I.

Makro: Upp till 50 cm i diameter. Slät utsida. Små-stora cystor, solida områden kan ses. Ulcerationer kan förekomma. Heterogen bild, rikligt med bitar 1/cm vid diameter < 10 cm och 2/cm om diametern överstiger 10 cm, eller vid intraepitelial cancer el. mikroinvasion, fokusera på solida och avvikande områden. Vid borderlinetumörer, där intraepitelial cancer eller mikroinvasion misstänkes, är bäddning av extra material motiverat.

Mikro: Mucinöst epitel av G-I typ liknande gastriskt foveolärt el. intestinalt epitel med bägarceller och ibland endokrina celler el. Paneth celler, med lätt-måttlig atypi. Kärnförstoring med hyperkromasi, mer proliferation än i cystadenom. Tofsigt epitel, varierande stratifiering, villösa, smala fingerlika papiller. Proliferativa områden måste ses i minst 10% för borderlinediagnos, i annat fall bör tumören benämnas mucinöst cystadenom med fokal atypisk proliferation. Mitotiskt index varierar (slight-brisk). 20 % har pseudomyxoma ovarii och omgivande granulomatös reaktion är vanlig. **Intrapitelial cancer (IEC):** Uttalad kärnatypi. Kribriform växt eller stratifiering överstigande 3 cellager utan uttalad atypi kvalificerar inte som IEC.

Mikroinvasion: Invasion i stromat, <5 mm i största diameter med enstaka celler, nästen, små foci med glandulär eller kribriform växt med lätt-måttlig atypi. Vid grav cellatyp – mikroinvasiv cancer. Invasion med övergång till adenocarcinom diagnostiseras vid dissocierande invasion i desmoplastiskt stroma, > 10 mm² eller expansivt växtsätt överstigande 5 mm i största diameter, se nedan.

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

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

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

Genetik: KRAS-muterade i 30-75 %

Prognos: Mycket god, endast ett par fall med övergång i cancer har rapporterats (dessa dock ej adekvat undersökta). Recidiv har setts efter cystenukleationer. Foci av mikroinvasion ändrar inte den goda överlevnaden (>99 %) för mBOT. Vid IEC är totalöverlevnaden 95 %.

Mucinös cancer (ICD-O 8480/3)

Klin: 3-4 % av primär ovarialcancer, Medel 45 år. Symtom ökat bukomfång eller buksmärta. De flesta är begränsade till ovariet vid diagnos, avancerat stadium är mycket ovanligt.

Makro: Stora, cystiska, unilaterala. Växt på ytan ör ovanligt, men rupturer och adherenser kan ses.

Mikro: Ofta ett continuum av benign, borderline och cancer. Invasion (≥ 5 mm, vs mikroinvasion) ses i två former en med konfluerande, tätliggande, körtlar (expansiv infiltration) med sparsam mellanliggande stroma och labyrintlik bild, och den andra med destruktiva stromainvasion med oregelbundna körtlar, nästen och enstaka celler med malign cytologi. Destruerande invasion skall inge misstanke på metastas, ffa vid bilaterala tumörer.

Immunhistokemi: Se nedan.

Histogenes: Mucinösa boderlinetumörer, teratom, Brennertumörer.

Gen: Somatiska KRAS-mutationer.

Diff: Metastaser från andra mucinösa tumörer, se nedan.

Mural nodule: Reaktiv sarkom-liknande, foci m. anaplastisk cancer resp sarkom, finns beskrivet vid borderlinetumörer. Mm-10 cm, enstaka el. multipla och skarpt avgränsade. Kan bestå av stromala reaktiva förändringar med polygonala och spolformade celler med mitoser och jätteceller (CD68+). Områden med anaplasi kan ses, ibland rhabdoida, sarcomatoida resp. pleomorfa celler.

Mural nodules uppträder tillsammans både med benigna, borderline och maligna mucinösa tumörer, men har ingen negativ prognostisk effekt om den mucinösa tumören är i stadium I och inte har rupturerat.

Differentialdiagnos: Anaplastisk cancer med stora polygonala celler med grava kärnatypier ofta riklig eosinofil cytoplasma, ibland fokal körtelbildning, eller sällsynta fall rent sarkomatös komponent. Dessa har dålig prognos.

Immunhistokemi vid mucinösa tumörer

Då det är svårt att skilja mellan mucinös ovarialcancer och mucinösa metastaser från olika organ rekommenderas initialt en noggrann genomgång i rutinfärgning. Vid behov av kompletterande immunhistokemisk undersökning behövs en liten panel för differentialdiagnostik – ffa CK7 och CK20, ev. kompletterad med andra färgningar, beroende på differentialdiagnos.

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

Immunhistokemi vid mucinös ovarialcancer

Oftast positiva: CK7, CEA (apikalt och cytoplasmiskt)

Vanligen positiva: CK20 (varierande, oftast mer fokalt än CK7), samt CDX2 varierande.

Diffus stark positivitet ses ofta i metastaser från colorektal cancer, men sällan i primär ovarialcancer.

Vanligen fläckvis positivitet för p16, jämfört med cervixcancer som är starkt positiv.

Vanligen negativa: CA125, Vim, ER, PGR.

Enl. Sieh W – 2013 Positivitet för ER 21% resp. 16% och PGR 17% resp. 9%, med minimigräns på positivitet i 1% resp. 50% av cellerna.

PAX 8 varierar mellan olika referenser ca 0-60 % positiv (ofta svagt och fokalt). (Ref. WHO 2014, Ordonez - 2012)

Negativa: WT1

(Seidman JD – 2003, Yasunaga – 2009)

- 1) MUC5AC resp. MUC2 kan vara till hjälp vid differentiering mellan primär mucinös ovarialcancer och metastas. I ett par studier har mucinös ovarialcancer visat

övervägande positivitet för MUC5AC i 50-100 %, men mer varierat utfall för MUC2 med positivitet i 20-70%). En annorlunda profil setts i colorektal cancer med positivitet för MUC5AC i 2-33 % och för MUC2 i 51-90 %. Appendixtumörer är dock vanligen positiva i båda markörerna (MUC5AC 86 %-100 %, MUC2 100 %). Ventrikelcancer är MUC2 positiv i 50 % och MUC5AC positiv i 38-70 %. (Albarrecin CT – 2000, Shin JH – 2010, O'Connell - 2002)

Vanliga differentialdiagnoser

Pseudomyxoma peritonei (PMP)

Mucinösa ovarial tumörer som uppträder tillsammans med pseudomyxoma peritonei är nästan alltid metastaser från tumörer i gastrointestinal-kanalen, ffa appendix. Vanligen (i 90 %) ses då bilaterala ovarialtumörer, multilokulära och ibland rikligt med mucin på ytan.

Bädda hela appendix, då en liten mucinös appendixtumör tidigt kan penetrera väggen och ändå vara makroskopiskt svårupptäckt.

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

Se även KVAST-dokumentet för appendix:

http://svfp.se/files/docs/kvast/gastrointestinal_patologi/Appendix%20130323%20ny.pdf

Enl. WHO kan PMP delas in i hög och lågradig utgående från cellhalt, atypigrad m.m. Vid lågmaligna mucinösa tumörer (Low-grade appendiceal mucinous neoplasms, LAMN) utgången från appendix och kan slemmet innehålla mycket sparsamt med celler.

Ovarialtumören är ofta cystisk, medeldiameter 15 cm. Höggradig variant ses vid mucinösa adenocarcinom i GI kanalen, även från colorectum, gallvägar, ventrikel, pancreas m.m.. Ofta fast tumörvävnad, medeldiameter 11 cm. (Ref. WHO Classification of tumours of the digestive system - 2010)

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

Endometrioitt adenocarcinom med mucinöst inslag/metaplasi

Immunprofil som endometrioid cancer vanligen med positivitet för CK7, PAX8, CA125, ER och PGR samt negativitet för CK20.

Colorektal cancer

Positiva: CK20, CDX2 (negativt utfall talar mot colorektalt ursprung), CEA.

Negativa: CK7, CA125 ER, PR. Högersidig colorektalcancer/appendixcancer kan avvika från detta.

Ventrikelcancer

CK7 – 50 % är starkt positivt, diffust eller fläckvis, 30% har små starkt infärgade områden och 20 % är svagt infärgade eller negativa.

CK20 – 40 % starkt positiva, diffust el. fläckvis, 20 % svagt positiva och 40 % negativa.

Alla kombinationer finns, vanligast CK7+/CK20+ (35 %), ovanligast CK7-/CK20- (15 %).

Även CDX2 är varierande i både utbredning och styrka, vanligen positiv in cancer av intestinal typ.

CEA - positiv, varierande.

CA125 - enstaka celler eller små foci positiva.

ER och PGR vanligen negativ, men kan även vara fokalt och diffust, svagt kärnpositiv.

WT1 vanligen negativ.

Duktal pancreascancer

(>85 % av pancreastumörerna) åtföljs ofta av desmoplastiskt stroma som kan vara ovarialstromaliknande och är progesteronpositivt, ibland även med luteiniserade inhibinpositiva celler.

Panel - WT1 (positiv i serös ovarialcancer), ev. MUC5AC, CK20, el. CDX2,

Pancreascancer vanligen diffus och stark positiva för: CK7, samt CEA och CA125.

Negativ för WT1. Ofta endast fokalt positiva för CK20. Skivepitelmetaplasi kan ses (CK5/6 och p63+). (WHO Digestive system -2010, Ji H – 2002)

En grupp har funnit att Dpc4 är inaktiverad i ca 50 % av pancreastumörerna. (Hahn SA – 1996). Ett begränsat antal tumörer är än så länge undersökta (Schütte M – 1996, Ji H - 2002) och resultaten bör bekräftas från andra grupper.

Gallgångscancer

Denna tumörtyp liknar pancreas och ventrikelcancer.

CK7+ (nästan alltid), CK20 ibland + (jfr intrahepatiskt ca som är negativ), vanligen positiva för MUC5AC . Få fall ER+. WT1 vanligen negativ.

Endometrioida tumörer

Endometriecysta (Endometriom)

Klin: Vanligaste orsaken till ovarialförstoring i 30-40 års åldern. Smärt-, infertilitetsproblematik. Endometrios i ovariet är mycket vanligare än benigna endometrioida tumörer i ovariet.

Makro: Upp till 15 cm stor. Oregelbunden insida med blödning och mörkbrunt innehåll (chokladcysta).

Mikro: Endometrieepitel med stroma samt blödning, hemosiderninfyllda makrofager, fibros, pseudoxanthomceller. Epitel utan stroma – endometrioitt cystadenom. Epitelet kan uppvisa signifikanta atypier med stora kärnor och hyperkromasi och pleomorfism. Mucinös och cilierad metaplasi ses ofta.

Histiogenes: Kan utvecklas till endometrioida, klarcelliga och seromucinösa tumörer.

Gen: Mutationer i ARID1A, PIK3CA, LOH PTEN.

Prognos: Benign men kan transformeras till malignitet.

Endometrioitt cystadenom/adenofibrom (ICD-O 8380/0, resp 8381/0)

Klin: Ovanliga jämfört med sina serösa motsvarigheter. Medelålder 55 år, unilaterala, ospecifika symtom, ev. torsion.

Makro: Som andra cystadeno/adenofibrom men kan vara endometrios-associerade.

Mikro: I adenofibrom dominerar fibröst stroma. Cystiska och tubulära körtlar med benigt epitel. Ospecifikt stroma. Förkalkningar kan ses. Skivepitel (morula) kan ses.

Prognos: Benign

Endometrioid borderlinetumör (ICD-O 8380/1)

(Synonym: Atypisk prolifererande endometrioid tumör)

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

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

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

Immun: Positiv för CK7, ER, PGR. Endast 15 % positiva för WT1. (Yasunaga – 2009)

Histogenes: Associerade med endometriosis eller adenofibrom.

Prognos: Utmärkt.

Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3)

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

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

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

Gradering: Som i uterus, kärnatypin är dock den bästa diskriminatorn. Höggradig tumör är svår att skilja från serös cancer, immunhistokemi kan ev. hjälpa. De flesta primära, glandulära, icke klarcelliga, non-mucinösa, lågt differentierade cancrar bör räknas till de serösa adenocarcinomen. (Ref. Madore - 2010, Köbel – 2010)

Histogenes: Endometriosis är ofta ursprunget.

Genetik: CTNN1B mutation är associerat med skivepitelmetaplasi och låg grad och god prognos. Inaktivering av PTEN eller ARID1A, aktivering av PIC3CA, mikrosatellit instabilitet med förlust av hMLH1 och hMSH2 samt KRAS och BRAF-mutation. P53-mutation talar för diagnosen HgSC. Molekylärgenetiska studier har visat att en stor andel endometrioida cancrar utgår från en malignifiering av endometriosis, och är då oftast högt differentierade med stadium I.

Prognos: %-års-överlevnad för Stadium I 78%, Stadium II 63%, Stadium III 46% och Stadium IV 6%. Grad 1 och 2 tumörer har bättre överlevnad än grad 3.

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

Immun: Positiva: CK7 (nära 100 %), PAX8+, ER och PGR (ffa högt differentierade), CA125, EMA.

Enl. Sieh W – 2013 Positivitet för ER 76% resp. 60% och PGR 17% resp. 44%, med minimigräns på positivitet i 1% resp. 50% av cellerna.

Huvudsakligen negativa: CEA, p16 (fläckvis positiv), Calretinin (10-35 %), p53 (oftare positiv vid låg differentiering). WT1 är vanligen negativ, enl. referenser i 0-30%, men en del av dessa visade sig ha serös genotyp, och kan vara serösa med endometrioidliknande histologi (Madore - 2010)

Negativa: CK20, CDX2

Diff: Serös resp. mucinös cancer. Sekretorisk typ med hög differentiering, har lätta kärnatypier och klar cytoplasma och kan förväxlas med mucinösa eller klarcelliga tumörer. Det finns även en ovanlig variant av endometrioid cancer med en påtaglig spolcellig komponent.

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

Dysgerminom: CK-, EMA-, SALL4+, C-kit+, OCT4+, D2-40 (podoplanin)+, LDH+, PLAP+
Gulsäckstumör: CK7-, EMA-, Glyp3, AFP+ , CD10+, CD15+, HCG-, CK7-, PLAP(+),
AE3/AE3 +, C-kit-, CD117-

Endometrioida adenocarcinom med sexcord mönster från Sertoli-Leydigcellstumörer (SLCT).

Patienter med SLCT är ofta yngre (25 år) och cellerna är negativa för EMA.

Sertoli celltumör EMA-, AE3/AE3+, Calretenin+, β/α -inhibin+, vimentin+, WT1+

Leydig cell tumor EMA-, AE3/AE3-, Calretenin+, β/α -inhibin+, vimentin+, ER-, PGR-

(Ref. Rabban JT – 2013)

Klarcelligt cystadenom/adenofibrom (ICD-O 8443/0 resp. 8313/0)

Klin: Mycket ovanliga tumörer.

Mikro: Små, lätt dilaterade körtlar med lågt-kubiskt klarcelligt epitel och fibromatöst stroma.

Klarcellig borderlinetumör (ICD-O 8313/1)

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

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

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

Genetik: LOH, förlust av ARID1A

Prognos: Benign

Klarcelligt adenocarcinom (ICD-O 8310/3)

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

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

Mikro: Tubulocystisk, papillär, solid, Dilaterade cystor kan ha tillplattat epitel. De papillära stjälkarna kan vara hyaliniserade. Klar el. eosinofil cytoplasma. Graderas ej.

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

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

Ibland positiva: CA125, Vimentin 50 % positiv.

Oftast negativa: WT1, CK20, CK5, TTF1, p16 (fläckig), ER (10-13 % +), PGR (0-6 %+).

Enl. Sieh W – 2013 Positivitet för ER 20% resp. 14% och PGR 8% resp. 3%, med minimigräns på positivitet i 1% resp. 50% av cellerna.

P53 aberrant i 6%. CD10 kan vara positiva i den apikala delen i 8 % (Ref. Metrikoski - 2014).

Enl. Han – 2008 är tumörer med blandad serös och klarcellig bild vanligen serösa med klarcellig metaplasi med användbar panel: WT1, ER och p53.

Enl. DeLair – 2011, ”finns andra diagnoser att överväga om morfologi och immuno är avvikande”. I studien har 89% av fallen i gruppen med typiskt morfologi en ”förväntat panel” med positivitet för HNF-1beta, samt negativitet för ER, PR, WT1 och p53. (DeLair – 2011)

Diff: Endometrioidt adenocarcinom av sekretorisk typ. Steroidcellstumörer (fettinnehållande, alfa-inhibin och MelanA-positiva). Njurcancer - positiv för CD10, RCC och PAX8 och kan vara fokalt positiv för CK7, men negativa för CA125 (Metrikoski – 2014). Köncellstumörer (EMA-) ffa Gulsäckstumör (positiv för Glyp3, AFP och SALL4). Seröst carcinom WT1+, ER ofta +, HNF1b – (Han - Köbel - 2009)

Seromucinösa tumörer

Seromucinöst cystadenom resp. cystadenofibrom (ICD-O 8474/0 resp. 9014/0)

Klin: Ca 1 % av benigna epitelial tumörer, vanligast hos kvinnor i 30-40 års åldern. Oftast inte symptomgivande.

Makro: Unilokulär, slät yta och insida, sällan en solid komponent.

Mikro: Varierande seröst och mucinöst epitel, ibland endometrioid eller urotel-liknande. Fibromatöst stroma.

Histogenes: Sannolikt uppkomna ur endometrios.

Prognos: Benigna

Seromucinös borderlinetumör (ICD-O 8474/1)

(synonymer: Mucinös borderlinetumör av Müllersk typ alt. endocervikalliknande, Atypisk proliferativ seromucinös tumör)

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

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

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

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

Histogenes: Sannolikt ur endometrios med mucinös metaplasi. ARID1A mutationer har hittats i 1/3 av dessa liksom i endometrioida och klarcelliga tumörer.

Prognos: God, även vid peritoneala implantat.

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

Klin: Ovanliga.

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

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

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

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

Immun: Som borderlinevarianten.

Histogenes: Svårbedömd pga litet antal, sannolikt endometrios.

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

Brennertumörer

Brennertumör (ICD-O 9000/0)

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

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

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

Immun: Positiv för CK7, p63, S100p, GATA3, uroplakin och trombomodulin. CK20 negativ al. fokalt positiv.

Histogenes: Möjligt ursprung ur Walthards nästen. Enstaka fall associerade med teratom.

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

Borderline Brennertumör (ICD-O 9000/1)

(Synonym: Atypisk proliferativ Brennertumör)

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

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

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

Immun: p63 och GAT3 är positiva, WT1 negativ.

Histogenes: Ursprung ur benign Brennertumör.

Prognos: Benign, lakalrecidiv kan förekomma.

Malign Brennertumör (ICD-O 9000/3)

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

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

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

Immun: Liknande benign Brennertumör, med varierande utfall i den invasiva komponenten.

Genetik: PIK3Cmutationer (exon 9) har påvisats, till skillnad från HgSC som är p53-muterad.

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

Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3)

Klin: Ovanlig tumörtyp. Medel 55 år. Upptäcks oftast vid högt stadium.

Makro: Solida med utbredda nekroser,

Mikro: Väcer i solida förband, ofta med utbredda nekroser. Tumörcellerna har ofta en monoton bild med låg kohesivitet, runda-spolformade, med många mitoser.

Histiogenes: En del är associerade med låggradig endometrioida cancrar.

Genetik: Ungefär ½ har bristande mismatch-repair.

Prognos: Högaggressiva.

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

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

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

Mikro: Blandning av höggradigt adenocarcinom och sarkom, ev. med heterologa inslag som rhabdomyosarkom eller chondrosarkominslag.

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

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

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

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

Transitional cell-like carcinoma, TCC

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

I WHO-2014 finns denna diagnos nämnd i kapitel 3, om tubartumörer resp. Kap. 4, om tumörer i uterusligamenten

Diverse övriga, ovanliga epiteliala tumörer

Tumörer från Rete ovarii (ICD-O Adenom 9110/0 resp. Adenocarcinom 9110/3 från rete ovarii)

Cystor, < 1 % av ovarialcystorna. Adenom är ovanliga och adenocarcinom extremt ovanliga.

Klin: Cystor ses mest hos postmenopausala. Virilisering kan ses.

Makro: Unilaterala, unilokulära med serös vätska, 1-24 cm. Adenom är vanligen inte makroskopiskt iakttagbara. Ett fall av adenocarcinom rapporterat.

Mikro: Cystor, lugnt platt-kubiskt-cylindriskt epitel med sparsam eosinofil cytoplasma. Ibland fokala cilier, uroteial metaplasi eller pseudostratifiering. Adenomen är välavgränsade med tätt packade tubuli som kan bli cystiska och innehålla någon enstaka papill

Immun: Oklart

Prognos: Cystor och adenom god prognos.

Wolffska tumörer (ICD-O 9110/1)

Klin: Ovanlig., 24-87 år, huvudsakligen postmenopausala.

Makro: Unilateral, solid ev. med cystor, grå-vit-beige, 2-20 cm.

Mikro: Kombination av cystor av varierande storlek, såll (sieve)-liknande, tätt packade, ibland retiforma, solida foci, ev. med spolcelligt inslag. Kubiska-cylindriska ev. platta i cystorna. Hob-nailceller kan ses. Vanligen lugn bild med få mitoser.

Immun: Positiva för pan CK, vimentin, ofta calretinin. Varierande för CK7, ER, PGR, SMA, CD10, c-kit/CD117, EMA.

Histiogenes: Tros utgå från de wolffska/mesonefriska resterna.

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

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

Klinik: Sällsynt. Unga kvinnor 1-44 år, medel 23 år. Hereditär form finns, oftare bilateral. Cirka 2/3 har paraneoplastisk hypercalcemi..

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, av tätliggande små blå celler, med ovala-runda kärnor med en liten nukleol. Sparsam stromamängd, ibland myxoitt eller ödematöst. Rikligt med mitoser. Nekroser och blödningar är vanligt, mucinöst epitel ses i 15 %. 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 (liknar rhabdoida eller luteiniserade celler). Diploid.

Immun: Ingen specifik immunhistokemisk bild, ofta fokal positiv för keratiner, EMA, CD10 och calretinin. Ofta diffust positiv för antikroppar mot N-terminal WT1 (ex. 6F-H2). Kan vara positiv för p53 och ibland positivt för CD56. Negativ för inhibin, CK5/6, chromogranin, desmin och TTF1. Negativ för CD99 till skillnad från primitiv neroektodermal tumör. (McGluggage - 2004)

Histiogenes: Oklar, förmodas vara av epitelialt ursprung.

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

Diff: Juvenil granulocellstumör, som vanligen är under 20 år, har östrogena symtom, mer nodulärt växtsätt och follikelliknande strukturer och inte så primitiva celler. Lymfom. Andra småcelliga cancrar. Melanommetastas.

Prognos: Högmalign. Stadium är den viktigaste faktorn. Fördelaktiga drag vid stadium 1a är ålder över 30 år, normal preoperativ calciumnivå, storlek mindre än 10 cm och frånvaro av stora celler.

Småcellig cancer, pulmonell typ (ICD-O 8041/3)

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

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

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

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

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

Prognos: Högmalign.

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

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

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

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

Diff: Carcinoid.

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

Wilms tumör (Nefroblastom) (ICD-O 8960/3)

Sällsynt, få fall rapporterade, från barn till 50+. Unilateral 12-19 cm, solid med cystor och nekroser. Blandning av blastem, epitel (tubulärt och glomeruloitt) och mesenkym. Verkar uppstå ur metanefrisk vävnad. De rapporterade fallen har inte visat recidiv.

Paragangliom (Pheochromocytom)(ICD-O 8693/1)

Sällsynta, kan ha endokrina symtom som hypertoni, 15-68 år, storlek upp till 22 cm, solid med beige-gul-brun färg. Polygonala celler i nästen med omgivande tunna septa och tunnväggiga kärl. Polygonala, regelbundna kärnor med riklig cytoplasma grynig eosinofil, ev. klar. Mångkärniga jätteceller. Få mitoser. Positivitet i neuroendokrina markörer (chromogranin A, synaptofysin, CD56. Negativa i EMA och cytokeratiner. Ibland S100 positiva sustentakulära celler. Calretinin- resp. Chromogranin A-positiva fall har setts. Har uppstått i teratom, samt ev. ur extraovariella ganglier.

Solid pseudopapillär neoplasm (ICD-O 8452/1)

Sällsynt. 17-57 år, ofta > 10 cm, solid och cystisk, beige-gul. Växt i förband och nästen som kan vara omgivna av hyaliniserat med tunna kärl. Pseudopapiller med myxoitt inslag och 1-flera cellager, benign cellbild, få mitoser. Kärn- och cytoplasmapositivitet för β -catenin, och negativ för E-cadherin. Diffus CD56-positivitet, fokal CD10 och CD117-positivitet, negativ för cytokeratiner, chromogranin, inhibin och calretinin. Ett av 3 fall, med malignt växtsätt, dog av sjukdomen.

Adenoidcystisk cancer (ICD-O 8200/3) (och andra spottkörtelliknande tumörer)

Klinik: Sällsynta, oftast 60-80 år. Oklart ursprung, men har framförallt setts i relation till endometrioid cancer.

Mikroskopi: Ofta blandad med annan tumörkomponent. Ofta utbredd växt vid diagnos. Växtsätt motsvarande adenoidcystisk cancer i spottkörtel. Några fall med basaloid- eller ameloblastomatös differentiering med yngre debutålder och bättre prognos.

Malignitetspotential: Oftast dålig prognos, viss variation associerade med den epiteliala komponenten.

Hepatoid cancer

Klinik: Sällsynt med oklar genes men sannolikt metaplastisk variant av ytepitel. Diagnos vid 35-78 år, (medel kring 60 år), vanligen postmenopausalt, ökande bukombfång, adnextumör. Kan ha förhöjt S-AFP och S-CA125.

Makroskopi: Oftast unilateral och metastaserad vid diagnos. Solid-cystisk med beige-gul snittyta.

Mikroskopi: Liknar levercancer och vissa producerar AFP. Alltid lågt differentierade. Tumörtyp som kan ses i ett flertal andra organ. Vanligen i ren form, men association med serös cancer har setts. Sannolikt en metaplastisk tumörvariant. Mestadels monomorfa celler i solida sjök, alt. trabekler och sinusoider, måttlig - riklig eosinofil cytoplasma, tydliga cellgränser, runda centrala, blåsiga kärnor med ≥ 1 nukleol; innehåller glykogen. Galliknande kanalikler. Extracellulära hyalina kroppar. Nekros. Uttalad pleomorfi kan ses och multinukleära celler. Oftast rikligt med mitoser (15-50/10 Hpf).

Immunhistokemi: Glypican 3, AFP, CK19 och AAT+ och alfa-1-antichymotrypsin(ACT)+, p53 och CK7, CK19 och CK20, samt fokal CEA och CK18 positivitet och ibland (38 %) Hep Par positiva. (Ishikura et al. 1987, Nucci & Oliva - 2014, Su J-S - 2013).

Differentialdiagnos: Metastatisk hepatocellulär cancer, odifferentierad cancer, endometrioid cancer med skivepiteldifferentiering. Gulesäckstumör med hepatoitt växtsätt, metastas av hepatoida carcinom från andra lokaler och andra lågt differentierade primära ovarialtumörer (vanligen AFP-).

Malignitetspotential: Högmalign.

Mesoteliala ovarialtumörer

Adenomatoid tumör (ICD-O 9054/0)

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

Mesoteliom (ICD-O 9050/3)

Kan vara ass. med asbestosexponering. 16-63 år, median 52 år, ofta bilaterala, solida, varierande storlek. Kan vara helt av epitelial typ med pepillära, tubulära och solida strukturer, eller bifasisk med mesenkymalt inslag. Oftast kubuska celler med måttlig eosinofil cytoplasma. Måttlig kärnatypi och relativt låg prolidation. Vanligen positiva för calretinin, CK5/6, WT1, HMBE1, thrombomodulin, D2-40, och ibland caldesmon. Vanligen negativ för BerEP4, MOC31, B72.3, LeuM1 och ER.

Peritoneala epiteliala tumörer

Primära tumörer

Serösa borderlinetumörer (sBOT) i peritoneum (8442/1, alt. mikropapillär 8460/2)

Klin: Medel 32 år (16-67 år). Infertilitetsproblem, buksmärtor, 1/3 är överraskningsfynd.

Makro: Ser makroskopiskt ut som fibrösa adherenser och kan tas för peritoneal carcinos.

Mikro: Ser ut som icke-invasiva epiteliala eller desmoplastiska implantat. Kan ha mycket psammomkorn. Samtidig endosalpingios är vanligt.

Prognos: Vanligen mycket god, men kan ibland utveckla invasiv LgSC.

Seröst adenocarcinom i peritoneum

Ovarier och tubor skall vara tumörfria.

Lågggradig Serös Cancer, LgSC (ICD-O 8460/3)

Klin: Medel 57 år

Mikro: Identisk med invasiva implantat, men kan vara mer extensiv. I typiska fall små nästen med celler motsvarande LSC.

Höggradig Serös Cancer, HgSC (ICD-O 8461/3)

Medel 62 år, motsvarar ungefär 15 % av ”ovariala” cancerna.

Mikro: Samma bild som i ovariet.

Diff: Malignt mesoteliom.

Andra epitelial maligniteter: Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3), Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3), Mucinös cancer (ICD-O 8480/3), Transitional cell carcinoma (?) ICD-O 8120/3, Skivepitelcancer (ICD-O 8070/3), Klarcellscancer ICD-O 8130/3, Carcinosarkom (ICD-O 9780/3)

Tumörliknande lesioner

Mesotelial hyperplasi, Peritoneal inklusionscysta, Urotelial metaplasi, Endometriosis, Endosalpingios, Histiocytär nodlous, Ektopisk decidua,

Metastaser

Vanligen från gyn- eller de gastrointestinala organen.

Låggradig mucinös neoplasm associerad med pseudomyxoma peritonei

Makroskopiskt mucin i peritoneum. Oftast med utsprung ur en låggradig mucinös neoplasi i appendix, emellanåt primär i ovariet och då vanligen ur teratomatöst ursprung.

Gliomatos

Gliavävnad i peritoneum, ses vanligen i samband med ovarialteratom, ibland vid ventriculoperitoneal shunt. Har en utmärkt prognos.

Epiteliala Tubartumörer

Nya rön finns angående tumörutvecklingen i tuba, och sammanfattas här inkluderande en del publicerade begrepp.

Den vanligaste formen av cancer i tuban är Höggradigt serös adenocarcinom, vilken vanligen föregås av tilltagande atypier och bl.a. mutation i p53 genen med in-situförändring (STIC).

Denna utvecklig tros ofta ligga till grund för Höggradig serös ovarial- och tubarcancer, antingen med spridning från tuban eller i epitel med tubar metaplasi. Nedan följer en kort regogörelse för graderingen av dessa förändringar, så lång vi det för närvarande.

Maligna och premaligna cellförändringar i tuba ses i 85 % i fimbrierna. (Ref Crum - 2011)

Då malignifiering av tubarepitelet i distala tuban bedöms ha ett samband med utveckling av såväl ovarial som peritoneal cancer. Dessa rön innebär för patologer att undersökningen av tuban bör vara mera noggrann fram för allt vid profylaktiska salpingooforektomier, bäddning av hela ovariet och hela tuban kan motiveras.

Secretory Cell Outgrowths (SCOUTs): Den maligna utvecklingen föregås av en serie premaligna händelser med förlust av cilierade celler s.k. SCOUTs med bl.a. p53 mutationer, minimal atypi, bevarad pseudostratifiering och låg proliferations-index i Ki67/MIB1.

”P53 signaturer”: Vid benign rutinhistologisk bild och immunhistokemisk p53-positivitet, kallas förändringen ”p53 signatures” vilken är vanlig och ospecifik.

Minst 12 celler på rad, p53 positiva i immunhistokemi

Låg proliferation < 10 % i MIB1 (Ki67).

”Prolifererande 53 signaturer”/Tubal Epitelal Lesion in Transition (TILT): Förlust av cilierade celler (enbart sekretoriska celler). Bevarad pseudostratifiering och polaritet

Ökad proliferation (40-75 %) i MIB1/Ki67. (Tecken till DNA-skada med immhistokemisk positivitet för γ -H2AX). Diagnostiseras som ”atypi” ej diagnostiskt för malignitet.

Hydatid cysta (syn. Morgagnis Hydatid)

Paratubar cysta klädd med cilierat epitel.

Papillom (ev. variant på Papillär tubar hyperplasi)

Papillär arkitektur, mer komplex än normala plicae. Små papillära knoppar, delvis avfallande från spröda fögrenade fibrovasklära stjäklar med seröst epitel. Ev. psammomknoppar.

Seröst adenofibrom (ICD-O 9014/0)

Denna diagnos kan användas för foci med ovarialstroma under det serösa tubarepitelet, vilket är relativt vanligt, samt tumörformade förändringar av denna typ.

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

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

Prognos: Utmärkt.

Låggradig Serös Tubarcancer (ICD-O 8460/3)

Motsvarande samma typ i ovariet.

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

Klin: Ses i 5-10 % riskreducerande operationer pga av BRCA1/2, dessa patienter står för 85% av de tidigt upptäckta fallen. Pelvin HgSC är associerad med STIC i 50-60 %.

Makro: Kan vara mycket liten, ev. endast identifieras via palpation som mm resistens.

Mikro: 90 % ses i snitt från distala tuban. Stratifiering, icke-cilierade celler, uttalad pleomorfism, tydliga nukleoler, ökad kärn/cytoplasma-ratio, förlust av cellkohesion och polaritetsförlust. För att klassa förändringar som cancer in situ växt krävs mitoser.

Immun: Vanligen p53-mutation (i 92 %) med aberrant infärgning för immunhistokemi (diffus och starkt alt. nonsense-mutation med helt negativt utfall), jämfört med wild-type med spridda måttlig positiva celler.

Ki 67 infärgning överstiger vanligen 15%.

Positiv i CK7, WT1, ofta diffust p16-positiva.

Diff: P53 infärgning utan påtaglig atypi kallas t.ex. tubar epitelial atypi och har hittills inte visat på någon riskökning. Salpingit kan ge reaktiva atypier.

Gen: BRCA-mutation ger högre risk, samt 10-40% livstidsrisk för pelvin HgSC.

Prognos: Risk för metastatisk spridning vid primärt lokaliserad cancer är låg, 6%. 10 % recidivrisk (HgSC)

Höggradig Serös Tubarcancer (ICD-O 8461/3)

Klin: 2/3 av tubarcancererna är serösa och av samma typer som i ovariet. Tidig spridning till peritoneum. De som bildar intraluminal tumörmassa ger blödning, buksmärtor. Positiv cytologi i endometrieprover eller cervixprover ses i 38-80 %.

Mikro, Immun, Gen och Prognos: Motsvarande HgSC i ovarierna. Ursprung ur STIC, vanligen p53-muterade.

Endometrioid cancer (ICD-O 8380/3)

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

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

Diff: Tumörtyperna kan imitera varandra och typning kan vara svårt och immunhistokemi kan underlätta.

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

Övriga tubartumörer

Adenomatoid tumör (ICD-O 9054/0)

Upp till 1-2 cm, ligger under serosan. Multipla anastomoserande körtelliknande hålrum och tubuli av varierande storlek med platt-kubuskt epitel. Minimal atypi, få mitoser. Kan även likna signetringceller eller solid växt. Positiv för mesotelial markörer (calretinin, CK5/6, D2-40/podoplanin, WT1, HMBE1 och trombomodulin. Benigna.

Diff: Kan imitera signetringstumör och lipoleiomyom.

Odifferentierad cancer (ICD-O 8020/3)

Växer i solida formationer utan några tecken till differentiering.

Mucinös cancer (ICD-O 8480/3), Transitional cell carcinoma (8120/3), Klarcellscancer (8130/3), Carcinosarkom (ICD-O 8980/3)

Dessa tumörtyper finns rapporterade men är mycket ovanliga.

Tubar hyperplasi

Klin: Associerad med hyper-östrogena tillstånd. Ej associerad med BRCA-mutationer. Pseudoneoplastisk hyperplasi ses vid salpingit.

Mikro: Diskreta foci med pseudostratifiering och lätt polaritetsförlust. I samband med inflammation kan bilden likna malignitet. Även papillär hyperplasi kan ses, har ibland associerats med ovariell sBOT.

Tubo-ovarialabscess

Akut och kronisk inflammation, nekroser, abscesser och fibros. Ibland samtidig endometrios eller intrauterin spiral.

Salpingitis isthmica nodosa.

Klin: Ass. Med infertilitet och extrauterin graviditet.

Makro: Diskret nodulus i proximala tuban.

Mikro: Multipla, olikstora körtelstrukturer omgivna av hypertrofisk eller hyperplastisk glattmuskel.

Metaplastisk papillär tumör

Sällsynt, ses postpartum med intraluminal papillär proliferation med atypiska celler med eosinofil cytoplasma liknande sBOT.

Placental site nodule

Ett fåtal fall är beskrivna.

Mucinös metaplasi

Troligen underrapporterat tillstånd. Associerad med kronisk inflammation m.fl. metaplastiska förändringar. Multifokala förändringar i endometriet, cervix, och ovariet är associerat med Peutz-Jeghers sd. Metastas från mucinös tumör skall uteslutas.

Endometriosis

Infertilitet. Ibland brun pigmentering ”pseudoxantomatös salpingit”, med pseudoxantom och hemosiderinmakrofager. Kan likna adenocarcinom.

Endosalpingios

Se peritoneum, där detta är vanligare.

Epiteliala tumörer i ”Breda ligamentet” (Lig. Latum) och andra uterusligament

Seröst cystadenom/cystadenofibrom (ICD-O 8440/0, 9013/0)

Klin: Den vanligaste tumören i detta område, 1/5 så vanliga som ovarialtumörer och endast 2% är av borderline-typ.

Makro: Unilaterala upp till 13 cm stora.

Mikro och Histiogenes: motsvarade ovariet.

Prognos: Benigna.

Serös borderline-tumör (sBOT, ICD-O 8442/1)

Klin: Ungefär 36 fall finns rapporterade, ålder 19-67 år, alla unilaterala utan hållpunkt för spridning.

Makro: Vanligen i ligamenten, intill tuban, slät yta, tunnväggig, unilokulär, 1-13 cm.

Mikro, Histiogenes och Prognos motsvarande ovariet.

Låggradig serös cancer (ICD-O 8460/3) resp. Högradig serös cancer (ICD-O 8461/3)

Klin: Ovanligt, ca 20 fall publicerade, 29-70 år.

Makro: Solid och cystisk 4,5-13 cm, alla unilaterala.

Mikro, Histiogenes och Prognos motsvarande ovariet.

Mucinös cancer (ICD-O 8480/3), Transitional cell carcinoma (8120/3), Klarcellscancer (8130/3), Carcinosarkom (ICD-O 8980/3)

Dessa tumörtyper finns rapporterade men är mycket ovanliga.

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

Klin: Tonår-över 80 år, median 50 år. Oftast överraskningfynd.

Makro: Solida, eller med inslag av cystor, ev. med ett svampigt inslag, ofta lobulerade (el. ”bosselated” - med protuberanser), <1 - >25 cm. Ffa stora tumörer kan ha inslag av nekros och blödning. Uppstår längs de Wolffska/mesonefriska gånresterna, ffa i ovarialhilus, samt mesosaplax och laterala uterusväggen.

Mikro: Epiteloida och spolformade celler, såll (sieve)-liknande mönster, trabekulärt mönster med välformade håliga eller solida tubuli, diffus solid växt, eller blandning av dessa.

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

Immun: Positiva för panCK, vimentin och ofta för calretinin, varierande infärgning för CK7, ER, PGR, SMA, AR, inhibin, c-kit(CD117) och EMA. Vanligen negativa för CEA.

Enl. Nucci/Oliva 2014 Positiva för Calretinin, CD10 och inhibin (svagt och fokalt), samt positiv för CK, EMA (20%) och GATA3, Pax8 kan vara positiv. Negativ för ER och PGR.

Enl. Blaustein 2011: PanCK och CD10+. Calretinin (diffust), IwCK (CAM5.2) och AR är ofta positiva. Ibland positiva för CK7 och inhibin. Oftast negativa – ER, PGR och EMA. CK20 negativ.

Papillärt cystadenom – vid von Hippel-Lindaus (VHL) sjukdom (ICD-O 8450/0)

Benign cystisk tumör, troligen av mesonefriskt ursprung, motsvarande den manliga eoididymala cystan. Endast några få fall rapporterade, 24-46 år. Unilateral.

Makro: Vanligen < 0,5 cm med gracila papillära utskott.

Mikro: Komplexa papillära körtlar, med gracila hyalinerade och fibrösa stälkar. Cystab fylld med eosionofilt kolloidliknande material. Även solida och tubulära växtsätt kan ses. Kubiska celler med klar eller oxyfila celler.

Immun: Samma immuntyp som klarcellig papillär njucancer. Enl. Nogales -2012

5 fall, alla med positivitet för CK7, CAM 5.2 och Vimentin, med stark apikal infärgning för CD10 och Pax2. 3 fall var positiva för VHL40, EMA WT1 och CA125. 1 av 5 positiv för RCC. Enl. Aydin – 2005: Måttligt positiva för AE1/AE3 och EMA, starkt positiva för CK7 och negativ för CK20 och RCC. 4 av 5 negativa för CD10. Detta till skillnad mot klarcellig njucancer som är negativ för CK7 och positiv för RCC och CD10.

Diff: Klarcelligt papillärt cystadenom, metastas av papillär klarcellig njucancer.

Gen: VHL sjukdom, ovanlig dominant sjukdom med mutation i båda VHL-generna – klarcellig njucancer, hemangioblastom i CNS eller retina samt div. kongenitala anomalier.

Prognos: God, men metastas har rapporterat i ett sporadiskt fall.

Ependymom (ICD-O 9391/3)

Klin: Sällsynt neuroepitelial tumör, 13-48 år.

Makro: Små, hemorragisk nekros, pseudocystisk omvandling och myxoida förändringar kan ses i större tumörer.

Mikro: Papillär, psammomkroppar kan ses

Diff: Serös cancer ffa med papillär arkitektur

Immun: Positiv för GFAP, cytokeratin och vimentin.

Prognos: Skall betraktas som maligna. Kan recidivera sent.

Binjurerester

Klin: Rester av binjurecortex, brukar som mest vara några mm stor och med gul vävnad. Anlagsrest alt. metaplasia av coelomiskt epitel.

Mikro: Sfäriska, icke kapslade nodulus med bleka, fetrika celler. Kan vara ursprung till steroidcelletumör.

IX. Administrativt

1. Eftergranskning, konsult, referenspatolog

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

Eftergranskningar bör göras av s.k. ”referenspatolog” med specialintresse och stor vana vid gynekologisk patologi. Vid oklarheter rörande orientering el. liknande är det klokt att i första hand kontakta den patolog som primärt hanterat preparatet

Kodning

Många patologikliniker har under en lång period använt ett kodningsregister som successivt förändrats för att anpassas till vetenskaplig utveckling och förändringar i diagnostik. Detta innebär att klinikerna idag har varierande uppsättning SNOMED-koder.

Då många ändringar rörande tumörtyperna bl.a. rörande serösa och seromucinösa tumörer, har tillkommit hänvisar vi därför till de ICD-O koder som publicerats i WHO 2014. I avvaktan på en nationell samordning inom detta område rekommenderas de olika klinikerna anpassa sina kodningssystem efter denna uppdaterade diagnosrutin.

Då listan innehåller en del mycket ovanliga tumörer, som ev. inte blir aktuella att använda, bör de ffa vanligare diagnoserna prioriteras. Viktigast är att de diagnoser som används för nyckeltal är bekanta. Men det är även viktigt att ovanliga tumörer är sökbara i labdatasystemen, eftersom jämförelser med dessa fall kan underlätta framtida diagnostik.

Topografiskoder enl. SNOMED

T 80000	Vulva
T 81000	Vagina
T 82000	Uterus (alltid vid hysterektomipreparat)
T 83000	Portio, cervix
T 84000	Endometrium (vid biospsier, skrap m.m.)
T 85000	Myometrium (ex. vid lokal resektion av myom, adenomyos m.m.)
T 86000	Tuba
T 87000	Ovarium
T 63850	Oment
T 08000	Lymfkörtlar (alt. T 08600 pelvina lgl m.m.)
TY 4100	Region buk
TY 4220	Region navel
TY 4500	Peritoneum
TY 4600	Retroperitoneum

Koder för epiteliala tumörer i - ovarier, tubor, peritoneum och uterina ligament enl. WHO 2014, samt några ytterligare tumörer.

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

<u>Tumörtyp</u>	<u>ICD-O kod</u>
Seröst cystadenom	8441/0
Seröst adenofibrom	9014/0
Seröst ytpapillom	8461/0
Serös borderlinetumör (sBOT)	8442/1
Serös borderlinetumör, mikropapillär typ	8460/2
Låggradig serös cancer	8460/3
Serös Tubar Intraepitelal Cancer, STIC	8441/2
Höggradig serös cancer	8461/3
Mucinöst cystadenom	8470/0
Mucinöst adenofibrom	9015/0
Mucinös borderlinetumör	8472/1

Mucinös cancer	8480/3
Endometrioitt cystadenom	8380/0
Endometrioitt adenofibrom	8381/0
Endometrioid borderlinetumör	8380/1
Endometrioid cancer	8380/3
Klarcelligt cystadenom	8443/0
Klarcelligt adenofibrom	8313/0
Klarcellig borderlinetumör	8313/1
Klarcellscancer	8310/3
Brennertumör	9000/0
Brennertumör, bordeline	9000/1
Brennertumör, malign	9000/3
Seromucinöst cystadenom	8474/0
Seromucinöst cystadenofibrom	9014/0
Seromucinös borderlinetumör	8474/1
Seromucinös cancer	8474/3
Skivepitelcancer in situ	8070/2
Skivepitelcancer	8070/3
Odifferentierad cancer	8020/3
Carcinosarkom	9780/3
Peritoneal inklusionscysta	9055/0
Adenomatoid tumör	9054/0
Hög differentierad papillärt mesoteliom	9052/0
Malignt mesoteliom	9050/3
Wolffsk tumör (FATWO)	9110/1
Urotelial cancer (KOLLA)	8120/3
Adenoidcystisk cancer	8200/3
Papillärt cystadenom	8450/0
Hepatoid cancer	
Solid pseudopapillär tumör	8452/1
Tumör i rete ovarii, adenom	9110/0
Tumör i rete ovarii, adenocarcinom	9110/3
Småcellig cancer, hypercalcemisk typ	8044/3
Småcellig cancer, pulmonell typ	8041/3
Wilms tumör	8960/3
Paragangliom	8693/1
Ependymom	9391/3

Kvalitetsmätning

Nyckeltal för Ovarium T87, Tuba T86 och Peritoneum TY44

Höggradig Seröst Cancer (75%)

Endometrioitt adenocarcinom (10-15 %)

Låggradig Serös cancer (5 %)

Klarcellscancer (6 %)

Mucinös cancer (3-4%)

(Adenocarcinom - används endast i undanstatsfall)

X. Övrigt

Gruppens medlemmar:

Emilia Andersson, Klinisk patologi, Capio S:t Göran

Julia Bak, Klinisk patologi, Linköping

Joe Carlson, Klinisk Patologi, Karolinska sjukhuset, Solna

Ann-Marie Levin Jakobsen, Klinisk patologi, Umeå

Eva Lundin, Klinisk patologi, Umeå

Constantina Mateoiu, Klinisk Patologi Sahlgrenska sjukhuset Göteborg

Anna Måsbäck, Klinisk patologi, Labmedicin Skåne, Lund

Anna Tolf, Klinisk Patologi, Uppsala Akademiska Sjukhus

Detta dokument är godkänt på årsmötet inom Svensk förening för patologi, maj 2012, och därförinnan genomgången och accepterad av Swedac.

Revision April 2014

+ Revision VT2015

Referenser

Baslitteratur, böcker:

1. **WHO** classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Eds. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. International Agency for Research on Cancer. (IARC), Lyon, **2014**. ISBN 978-92-832-2435-8
2. **WHO Classification of tumours of the digestive system** IARC, Lyon **2010** Eds. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH et al. ISBN 978-92-832-2432-7
3. **Crum CP**, Nucci MR, Lee KR Diagnostic gynaecologic and obstetric pathology. 2nd ed, Elsevier Saunders, **2011** ISBN 978-1-4377-1764-9
4. **Kurman RJ**, Ellenson LH, Ronnett BM (eds.): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th edition. Springer Verlag, **2011** ISBN: 978-1-4419-0488-1
5. **Nucci MR, Oliva E** (Eds.): Diagnostic pathology. Gynecological Amirsys publishing inc. **2014**, ISBN 978-1-931884-60-0
6. **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
7. **Dabbs DJ**, Diagnostic Immunohistochemistry, theranostic and genomic applications. Saunders Elsevier **2010**, ISBN 978-1-4160-5766-6

Kompletterande tidningsartiklar:

8. **Albarrecin CT** Differential expression of MUC2 and MUC5AC mucin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. Hum Pathol **2000**;31:672-677.
9. **Alsop K**, Fereday S, Meldrum C et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. J Clin Oncol **2012**;30:2654-63.
10. **Aydin H** et al Clear cell papillary cystadenoma of the epididymis and Mesosalpinx Am J Surg Pathol **2005**;29:520

11. **Bell KA**, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol*. **2001**;25(4):419-32.
12. **DeLair D**, et al. Morphologic spectrum of immunohistochemically characterized clear cell carcinoma of the ovary: a study of 155 cases. *Am J Surg Pathol*. **2011**;35(1):36-44.
13. **Doig T** and Monaghan H. Sampling the omentum in ovarian neoplasia: when one block is enough. *Int J Cancer* **2006**;16:36-40
14. **Escobar J**, Klimowicz AC, Dean M et al Quantification of ER/PGR expression in ovarian low-grade carcinoma. *Gynecol Oncol* **2013**;128:371-76.
15. **Gwin K**, Wilcox R, Montag A. Insights into selected genetic disease affecting the female reproductive tract and their implication for pathologic evaluation of gynecologic specimens. *Arch Patol Lab Med* **2009**;133:1041-1052
16. **Han G**, Gilks CB, Leung S et al. Mixed ovarian epithelial carcinoma with clear cell and serous components are variants of high-grade serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* **2008**;32:955-64.
17. **Hahn SA** et al. Dpc4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* **1996**;271:350-353
18. **Ishikura H**, Scully RC. Hepatoid carcinoma of the ovary. *Cancer* **1987**;60:2775-84
19. **Ji H** et al. Cytokeratins 7 and 20, Dpc4, and MUC5AC in the distinction of metastatic mucinous carcinomas in the ovary from primary ovarian mucinous tumors: Dpc4 assists in identifying metastatic pancreatic carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* **2002**;21:391-400
20. **Köbel M** et al. A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol*. **2009** Jan;33(1):14-21.
21. **Köbel M** Kalloger SE, Bker PM et al Diagnosis of ovarian carcinoma cell type is highly reproducible. *Am J Surg Pathol* **2010**;34:984-93
22. **Madore J**, Ren F, Filali-Houhim A et al. Characterization of the molecular differences between ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *J Pathol* **2010**;220:392
23. **Malpica A**, Deavers MT, Lu K, et al. Grading ovarian serous carcinoma using a two-tier system. *Am J Surg Pathol* **2004**;28:496–504.
24. **Malpica A**, Deavers MT, Tornos C, et al. Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* **2007**;31:1168–1174
25. **Maniar KP**, Wang Y, Visvanathan K et al. *Am J Surg Pathol* **2014**;38:743-755 Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors.
26. **McCluggage WG**, Oliva E, Connolly LE, Young RH. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* **2004**;23:330-336
27. **Medeiros F**, Muto MG, Lee Y et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg pathol* **2006**;30:230-36-
28. **Mentrikoski MJ**, Wendroth S, Wick MR. Immunohistochemical distinction of renal cell carcinoma from other carcinomas with clear-cell histomorphology: Utility of CD10 and CA-125 in addition to PAX-2, PAX-8, RCCma, and Adipophilin. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **2014**;22:635–641

29. **Morice P**, Uzan C, Fauvet S et al. Lancet Oncol **2012**;13:e103-15 Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence.
30. **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
31. **Nogales FF**, Goyenaga P, Preda O et al. An analysis of five clear cell papillary cystadenomas of mesosalpinx and broad ligament: four associated with von Hippel-Lindau disease and one aggressive sporadic type. Histopathol **2012**;60:748
32. **O'Connell JT** et al. MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. Mod Pathol **2002**;15:958-972
33. **Ordóñez NG**. Value of PAX8 immunostaining in tumor diagnosis: A review and update. Adv Anat Pathol **2012**;19:14-151
34. **Rabban JT**, Krasil E, Chen L-M et al Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations. Am J Surg Pathol **2009**;33:1878-85
35. **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
36. **Schütte M** et al. Dpc4 gene in various tumor types. Cancer Res **1996**;56:2527-2530
37. **Seidman JD**, Kurman RJ Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol **2000**;31:539-557
38. **Seidman JD**, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries. Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis. Am J Surg Pathol **2003**;27: 985- 93
39. **Seidman JD**, Soslow RA, Vang R, Berman JJ, Stoler MH, Sherman ME, et al. Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. Hum Pathol. **2004**;35(8):918-33
40. **Sihe W**, Köbel M, Longacre TA et al. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol **2013**;14:853-62
41. **Shin JH** et al. CK7, CK20, CDX2 and MUC2 immunohistochemical staining used to distinguish metastatic colorectal carcinoma involving ovary from primary ovarian mucinous adenocarcinoma. Jap J Clin Oncol **2010**;40(3):208-213.
42. **Su J-S**, Chen Y-T, Wang R-C Wu C-Y, Lee S-W, Lee S-W, Clinicopathologic characteristics in the differential diagnosis of hepatoid adenocarcinoma: A literature review. J Gastroenterol **2013**;19:321-27
43. **Usubütün A** et al. Omentectomy for gynecologic cancer. How much sampling is adequate for microscopic examination. Arch Patol Lab Med **2007**;131:1578-81
44. **Vang R** et al. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: Gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. Int J Gynecol Pathol **2006**;35:83
45. **Vang R**, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol **2009**;16:267-282
46. **Woodard AH**, Yu J, Dabbs DJ et al NY-BR-1 and PAX(immunoreactivity in breast, gynaecologic tract, and other CK7+ carcinomas: potential use for determining site of origin. Am J Clin Pathol **2011**;136(3):428-35
47. **Yasunaga M**, Ohishi Y, Oda Y et al. Immunohistochemical characterization of müllerian mucinous borderline tumors: possible histogenetic link with serous

borderline tumors and low-grade endometrioid tumors. *Human Pathol* **2009**;40:965-74