

## Kap. 9. Patologisk anatomisk procedure

Den patoanatomiske procedure skal give oplysninger om histopatologisk klassifikation samt FIGO-stadium.

### Histopatologiske tumortyper

I henhold til WHO's tumor klassifikation fra 2014 [1] kan endometriekarcinomer inddeles i type I og type II, som har forskellig histologisk morfologi, patogenese, genetisk profil og prognose. Type I karcinomer er endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2, samt varianter heraf, og prototypen på type II karcinom er serøst adenokarcinom, men clear cell adenokarcinom opfattes også som type II. Type I karcinomer udvikles i et østrogen-rigt miljø med atypisk hyperplasi som forstadium og associeret til PTEN-, PIK3CA- og KRAS mutation samt mikrosatellit instabilitet. Type II karcinomer er østrogen uafhængige og udvikles i det atrofiske endometrium. Serøst adenokarcinom er associeret til p53 mutation. Generelt set er prognosen markant bedre for type I end for type II karcinom. Endometrioidt adenokarcinom grad 3, karcinosarkom, udifferentieret karcinom, dedifferentieret karcinom og neuroendokrint karcinom er typer af endometriekarcinom, der ikke kategoriseres som type I eller II, men som alle er kendetegnet ved at have en prognose, der bedst kan sammenlignes med type II karcinomer.

Den dualistiske model med type I og type II har vist sig ikke at være helt dækkende, da den fx ikke omfatter alle subtyper. Nyere studier baseret på hierarkisk cluster analyse af SCNA (somatic copy number alterations) har defineret fire tumor subtyper med karakteristiske gen-profiler; 1) POLE ultramuterede (7,3 %), 2) mikrosatellit instabile (28,0 %), 3) 'copy-number high' (38,8 %) og 4) 'copy-number low' (25,9 %) [2]. Serøst adenokarcinom og nogle tilfælde af endometrioidt adenokarcinom grad 3 er karakteriseret ved 'copy number high' med TP53 mutation og udtalt SCNA, hvilket indikerer at disse to subtyper bør behandles ens og forventes at have sammenlignelig prognose [3]. Denne subtype klassifikation indgår endnu ikke i WHO tumorklassifikationen.

Den præoperative diagnose er vigtig, da den oftest vil være afgørende for behandlingsvalget [4]. Tumor klassificeres efter WHO 2014 med angivelse af tumortype, såfremt der er tilstrækkeligt tumorbvæv tilstede. Specielt er det vigtigt at angive, om der findes endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom, karcinosarkom eller udifferentieret karcinom, uanset hvor lille den procentmæssige andel er, da det får konsekvenser for typen af operativt indgreb. Desuden er det vigtigt at skelne mellem atypisk hyperplasi og endometrioidt adenokarcinom grad 1, da atypisk hyperplasi behandles med hysterektomi medens der suppleres med yderligere staging (sentinel node) ved endometrioidt adenokarcinom grad 1. Endometrioidt adenokarcinom og varianter heraf skal graderes (se nedenfor), når mængden af tumorbvæv tillader dette. Graderingen angives som bedste skøn i mikroskopibeskrivelsen, anføres i diagnosen med SNOMED-kode, og bliver herved en foreløbig gradering. Den endelige tumorklassifikation og grad (hvor det er relevant) angives med SNOMED-kode i hysterektomipræparatet efter den samlede vurdering af præoperativt materiale og tumorrest i uterus.

Betydning af påvisning af karinvasion, dvs. tumorceller i blod- og/eller lymfekar (*lymphovascular space invasion, LVSI*) i det præoperative biopsimateriale er ikke velbeskrevet i litteraturen. Vaskulær invasion påvises lettest ved tumors invasive front i myometriet. Såfremt disse områder er repræsenteret i biopsimaterialet, især sandsynligt i spånresektater, foreligger muligheden for at diagnosticere karinvasion.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.**  
**4. revision af guideline – juni 2019**

Uterine sarkomer er sjældne tumorer, der udgår enten fra endometriestroma eller myometriet. Hyppigst er leiomyosarkomet, som kan opdeles i flere undertyper. Dertil kommer STUMP (Smooth muscle tumour of unknown malignant potential), ifølge WHO 2014 synonymt med atypisk leiomyom. Det bizarre leiomyom, som tidligere blev kaldt atypisk leiomyom, nævnes nu under variant-leiomyomer med sædvanligvis benignt forløb. Endometriestroma sarkomer inddeles i lavmaligne og højmaligne sarkomer, hvor lavmalignt endometriestroma sarkom er den næsthøypigste uterine maligne mesenkymale tumor, mens højmalignt sarkom er en sjælden tumor.

### Histologiske typer af adenokarcinom

| Faktaboks   |
|---|
| Histologiske typer: <ul style="list-style-type: none"><li>• Endometrioidt adenokarcinom, 70-80 %</li><li>• Serøst adenokarcinom, 10 %</li><li>• Clear cell adenokarcinom, 2 %</li><li>• Karcinosarkom, &lt; 5 %</li><li>• Andre sjældne</li></ul>   |
| Endometrioidt og mucinøst adenokarcinom graderes i grad 1-3.<br>Serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom, karcinosarkom, dedifferentieret karcinom og udifferentieret karcinom graderes ikke.   |
| Det har afgørende betydning for behandlingsvalg, at man ved præoperativ diagnostik skelner mellem endometrioidt adenokarcinom grad 1-2 og de øvrige histologiske typer af karcinom.   |
| I mange tilfælde er det nødvendigt at verificere tumortypen ved immunhistokemisk undersøgelse.  |
| Diagnosen serøst intraepitelialt karcinom (SEIC) ligestilles med serøst adenokarcinom i endometriet og behandles på samme måde.   |
| Blandingstumorer (mixed cell adenokarcinom) er mere sjældne end hidtil antaget, og diagnosen skal verificeres immunhistokemisk med påvisning af forskellige immunprofiler i tumorkomponenterne. Andelen af hver komponent angives i procent ved både præoperativt materiale og hysterektomi præparat. |

#### Endometrioidt adenokarcinom:

Den hyppigste tumortype i endometriet er det endometrioidt adenokarcinom, som er et kirteldannende adenokarcinom opbygget af cylindroide, atypiske celler. Tumor graderes som grad 1, 2 eller 3 på basis af vækstmåde og kernepleomorfi (se nedenfor). Kernepleomorfi er sædvanligvis let til moderat med uanselige nukleoler, undtagen ved grad 3 endometrioidt adenokarcinom. Mitosetallet er meget variabelt. Der findes varianter af det endometrioidt adenokarcinom, hvor de hyppigste er endometrioidt adenokarcinom med planocellulær uddifferentiering og med sekretorisk differentiering. Af mindre hyppige varianter kan nævnes endometrioidt adenokarcinom af villoglandulær, sertoliform eller mikroglandulær type. Planocellulær uddifferentiering er hyppigt tilstede i endometrioidt adenokarcinom, og kan imitere områder med solid tumor-komponent, hvilket er en udfordring ved graderingen. Den immature variant, såkaldt morula og den meget modne evt. keratiniserende type er sædvanligvis lette at diagnosticere korrekt, mens ikke-keratiniserende

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

foci er vanskelige at adskille fra solidt adenomatøst tumorvæv, selv med anvendelse af immunhistokemi. Når immunhistokemisk undersøgelse udføres vil farvning for østrogen- og progesteronreceptor være positiv i størstedelen af endometrioid adenokarcinomer, mens begge markører oftest er negative eller har mindre kraftig og fokal reaktion ved planocellulær uddifferentiering. P63 er positiv i de fleste tilfælde af planocellulær uddifferentiering (med eller uden keratinisering), mens tilfælde med moruladannelse oftest er negativ eller kun fokalt positiv i periferien af området, hvilket understøtter teorien om, at morula ikke repræsenterer typisk matur planocellulær uddifferentiering, men derimod et immaturt forstadium. CDX2 og CD10 er oftest positiv i moruladannelse, mens en matur planocellulær komponent vil være negativ eller kun fokalt positiv. CDX2 er typisk negativ i endometriekarcinom uden planocellulær uddifferentiering [5-7]. Endometrioidt adenokarcinom kan imitere andre tumortyper, blandt andet serøst adenokarcinom og clear cell adenokarcinom, og i disse tilfælde anbefaler arbejdsgruppen brug af relevante immunhistokemiske markører med henblik på verificering af korrekt tumortype.

Skelnen mellem endometrioidt adenokarcinom grad 1 og endocervikalt adenokarcinom kan til tider være vanskelig. Immunhistokemisk påvisning af pletvis p16 (mosaik mønster), vimentin, østrogen og progesteronreceptorer favoriserer et endometrioidt adenokarcinom, mens manglende vimentin, østrogen- og progesteronreceptor farvning samtidig med diffus p16 reaktion eller påvisning af høj-risiko HPV er foreneligt med et endocervikalt adenokarcinom.

### Mucinøst adenokarcinom:

Det mucinøse adenokarcinom er et endometrie karcinom, hvor > 50 % af tumor opbygges af mucinøse celler. Disse tumorer er næsten altid højt differentieret (grad 1) med glandulær eller villoglandulær vækstmåde. Hvis ≤ 50 % af tumor er mucinøs, og den resterende del udgøres af endometrioidt adenokarcinom, klassificeres tumor som endometrioidt adenokarcinom og ikke som blandet adenokarcinom.

### Serøst adenokarcinom:

Det serøse adenokarcinom regnes som prototypen på en type II tumor. Morfologisk ses kompleks papillær og/eller glandulær arkitektur, udtalt kernepleomorfi, irregulær kernemembran, vesikulært eller hyperkromatisk nukleoplasma, prominente nukleoler, talrige mitoser også atypiske og evt. hobnail morfologi. Immunhistokemisk ses kraftig og diffus p53 reaktion i ≥ 75 % af tumorcellerne og Ki67 vil være stærkt øget [8]. Fuldstændig manglende p53 reaktion (null pattern) kan også forekomme, og her er det vigtigt at sammenligne med benigne kirtler i området, hvor svag, fokal p53 reaktion (positiv intern kontrol) forventes.

Der findes en undergruppe af endometriekarcinomer med tvetydige morfologiske træk, som kan pege på enten serøs eller endometrioid differentiering. Immunfarvning med p53 og p16 kan ofte hjælpe i denne situation, da aberrant p53 ekspression (kraftig diffus kernefarvning i ≥ 75 % af tumorcellerne (missense mutation) eller fuldstændig manglende farvning (nonsense mutation)) korrelerer med en TP53 mutation [9, 10], vil tale for diagnosen serøst adenokarcinom. Diffus p16 farvning understøtter denne diagnose. I modsætning hertil vil en pletvis p16 farvning og p53 farvning med variabel intensitet i 1 - 75 % af tumorcellerne (wild-type TP53) snarere tyde endometrioidt adenokarcinom. Ved endometrioidt adenokarcinom grad 3 kan der dog være TP53 mutation i 30 % af tilfældene. Her kan endometrioid differentiering understøttes ved tab af PTEN ekspression, diffus positiv progesteron receptor, pletvis p16 og evt. abnorm MMR ekspression (PMS2 og MSH6 farvning) [8], som meget sjældent forekommer ved serøst adenokarcinom.

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

Serøst endometrialt intraepitelialt karcinom (SEIC) omtales af nogle forfattere som forstadium til serøst adenokarcinom i endometriet og termen serøst adenokarcinom in situ har været brugt, men WHO [1] understreger, at selvom der ikke kan påvises invasion, skal SEIC opfattes som karcinom, der – ligesom andre karcinomer – har potentiale til at metastasere. SEIC er i litteraturen også kendt som minimal uterine serous cancer (MUSC). Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen SEIC anvendes indtil videre.

SEIC kan ses sammen med serøst adenokarcinom fx i periferien heraf, og er væsentlig mere sjælden at se alene. Læsionen kan være ganske lille og fokal, og udvikles typisk i polypper eller i atrofisk endometrium, hvor overfladeepitel og/eller kirtler involveres, men uden at der ses stromal invasion. SEIC har en cytologisk og immunhistokemisk profil, som er identisk med serøst adenokarcinom (se ovenstående).

Skelnen mellem SEIC og serøst adenokarcinom med tidlig stromal invasion er ofte vanskelig, og det tilrådes at anvende betegnelsen serøst adenokarcinom, hvis der ses konfluerende kirtelvækst [11]. Til trods for at SEIC ikke er invasiv, kan sygdommen have ekstrauterin udbredning og dermed potentielt dårlig prognose. Studier har vist, at forekomsten af dissemineret sygdom ved SEIC kan være så høj som 33-48 % [12-14].

Disseminering kan være resultatet af implantation af eksfolierede tumorceller, som passerer igennem tuba, vaskulær spredning eller synkrone primære tumorer (multicentricitet). Ved påvisning af SEIC i endometrieskrab eller lignende materiale foregår udredning og behandling på samme måde som ved endometrialt serøst adenokarcinom [15].

#### Clear cell adenokarcinom:

Clear cell adenokarcinom opbygges af polygonale eller 'hobnail'-formede celler med klart eller eosinofilt cytoplasma arrangeret i papillært, tubulocystisk eller solidt vækstmønster med, i hvert fald fokalt, stor kerneatypi. Denne tumor er relativt sjælden, og har prognose som en type II tumor. Vanskeligheder med at skelne clear cell adenokarcinom fra serøst adenokarcinom eller fra sekretoriske eller planocellulære varianter af det endometrioid adenokarcinom har vanskeliggjort undersøgelser af disse tumorer. I modsætning til det endometrioid adenokarcinom grad 1 og 2 vil clear cell adenokarcinom hyppigst være østrogen- og progesteronreceptor negativ, og i modsætning til serøst adenokarcinom vil clear cell adenokarcinom kun sjældent have aberrant p53 ekspression. HNF-1B er oftest diffus positiv og Napsin A fokalt positiv ved clear cell adenokarcinom [16, 17], men da disse markører også kan være positive i fx benignt endometrium, skal man sikre sig, at morfologien er forenelig med clear cell adenokarcinom. Abnorm ekspression af PTEN, ARID1A og MMR protein ses hyppigt i clear cell adenokarcinom (som i endometrioid adenokarcinomer), men forekommer kun sjældent i serøse adenokarcinomer [8].

#### Neuroendokrine tumorer:

Neuroendokrine tumorer er sjældne tumorer i endometriet, og inddeles i lav-maligne neuroendokrine tumorer (karcinoide tumorer) og høj-maligne neuroendokrine karcinomer (småcellet og storcellet neuroendokrint karcinom). Ved immunhistokemisk undersøgelse vil småcellede neuroendokrine karcinomer i varierende omfang være positive i de mere specifikke neuroendokrine markører CGA og synaptofysin og med dot-like reaktion for cytokeratin. Det storcellede neuroendokrine karcinom kræver tilstedeværelse af neuroendokrint vækstmønster samt ekspression af en eller flere af de neuroendokrine markører (synaptofysin, chromogranin A og CD56), i > 10 % af de neoplastiske celler. Man skal dog være opmærksom på, at CD56 ikke er særlig specifik, og derfor sjældent kan "stå alene".

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

### Karcinosarkom:

Karcinosarkom er morfologisk en blandet epitelial og mesenkymal tumor, som indeholder en høj-malign epitelial og sarkomatøs komponent. Tumor blev tidligere betragtet som et sarkom, men klassificeres i dag som et metaplastisk karcinom med transformation af karcinom- til sarkomceller og er et eksempel på epitelial-mesenkymal transition. Tumor har et spredningsmønster som endometriekarcinomer med type II histologi, og der ses ekstra-uterin sygdom hos 35 % på diagnosetidspunktet [18]. Tumor er ofte en polypoid tumor, der udfylder hele uterinkaviteten. Histologisk er tumor opbygget af karcinom (oftest endometrioid og/eller serøs type) og sarkom (oftest et højmalignt non-specifikt sarkom). I den sarkomatøse komponent ses heterologe elementer som rhabdomyosarkom, kondrosarkom og sjældent osteosarkom i 50 % af tilfældene. Neuroektodermal differentiering kan forekomme i sjældne tilfælde. Det skal anføres i mikroskopibeskrivelsen om sarkomkomponenten er homolog eller heterolog, da heterologe karcinosarkomer, især rhabdomyosarkom, muligvis er mere aggressive tumorer [19]. Ved metastatisk sygdom ses epitelial morfologi i 69 % af tilfældene, mens både epiteliale og sarkomatøse komponenter ses ved 25 % og sarkomatøs komponent alene ved kun 6 % [20].

### Blandingstumor:

Nyere undersøgelser tyder på, at blandingstumor er sjældne [21]. WHO 2014 definerer blandingstumor (mixed cell adenokarcinom) som en tumor, der indeholder to eller flere histologiske typer, hvor mindst en tilhører type II histologi. Tumors morfologiske træk kan give mistanke om blandingstumor, men tumortyperne skal verificeres immunhistokemisk jvf. ovenfor. Den mindste tumorkomponent skal udgøre mindst 5 % af det samlede tumorvolumen for at tumor kan opfattes som en blandingstumor. Mængden af de forskellige histologityper angives procentuelt, og alle karcinomtyper kodes. Er undertypen serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom eller udifferentieret karcinom angives procentdelen altid. Selv en serøs tumorkomponent på kun 5 % kan forværre prognosen.

### Andre typer:

Udifferentieret karcinom er en sjælden og højmalignt epitelial tumor uden tegn på differentiering, som indeholder små til middelstore dyskohæsive tumorceller arrangeret i strøg, og som morfologisk kan minde om malignt lymfom. Der er ofttest > 25 mitoser/10HPF. Der er tegn på epitelial differentiering i kun få, spredte tumorceller, der ses med intens EMA og CK18 ekspression. Tumor er vimentin positiv, mens østrogen og progesteronreceptor samt E-cadherin er negative. Chromogranin og synaptofysin kan ses i spredte tumorceller. I 50 % af udifferentieret karcinom kan der påvises tab af mindst et MMR protein. Aberrant p53 ekspression ses ikke. Tumor er negativ for aktin, desmin, myogenin, bcl-2 og PAX5 [8].

Dedifferentieret karcinom opbygges af to komponenter, et udifferentieret karcinom og et endometrioidt adenokarcinom grad 1 eller grad 2. Denne morfologiske type kan være associeret til Lynch Syndrom.

## Histologiske typer af forstadier til endometriekarcinom

| Faktaboks  |
|--|
| Endometriehyperplasi klassificeres efter WHO 2014 i to grupper: atypisk hyperplasi og hyperplasi uden atypi.                                 |
| Atypisk hyperplasi anføres som synonymt med EIN i WHO, men arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen atypisk hyperplasi anvendes indtil videre. |

Det er vigtigt at skelne mellem atypisk hyperplasi og serøst intraepitelialt karcinom (SEIC), da udredning og behandling er forskellig.

Endometriehyperplasi klassificeres efter WHO 2014 i to grupper: hyperplasi uden atypi og atypisk hyperplasi, og erstatter således de fire tidligere anvendte hyperplasi grupper (simpel og kompleks hyperplasi hhv. med og uden atypi). Begrebet endometrioid intraepitelial neoplasie (EIN) introduceres som synonym til atypisk hyperplasi. I forordet til WHO 2014 [1] fremgår, at kriterierne for EIN essentielt er de samme som for atypisk hyperplasi, dvs. øget kirtel tæthed og ændret kirtel cytologi med atypi, ligesom reproducerbarhed og risiko for progression til endometrioidt karcinom er sammenlignelig. I WHO er der ikke taget stilling til minimumstørrelse af atypisk hyperplasi/EIN læsionen, men i kriterierne for EIN indgår en minimumstørrelse på 1 mm [22]. Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen atypisk hyperplasi benyttes indtil videre [23]. Skelnen mellem hyperplasi uden atypi og atypisk hyperplasi baseres i henhold til WHO stadig på kernepleomorfi, som kan indbefatte kerneforstørrelse, tendens til runde kerner, tab af polaritet og forekomst af nukleoler. Kernepleomorfi er imidlertid variabel både kvantitativt og kvalitativt, og bestemmelse af kernepleomorfi er subjektiv, hvorfor diagnosen atypisk hyperplasi er forbundet med væsentligt intra- og interobservatør variation, hvilket er problematisk. Især metaplasi, som ofte ledsager atypisk hyperplasi, besværliggør stillingtagen til atypi diagnosen. WHO anbefaler, at man ved overvejelser om atypi sammenligner med tilstødende normale kirtler, hvis disse er til stede, eller med hyperplasiområder uden metaplasi. Immunhistokemisk er der påvist tab af PTEN og PAX2 i hhv. 44 % og 71 % ved atypisk hyperplasi, men begge markører kan også tabes i tilsyneladende normalt endometrium. De europæiske guidelines anbefaler, trods dette, anvendelse af PTEN og PAX2 til at skelne atypisk hyperplasi fra benigne tilstande [4]. Andre forfattere fraråder rutinemæssig anvendelse af disse markører ved usikkerhed om atypisk hyperplasi [8, 22], da tab af markørerne kan ses i op til 43 % af normale endometrieskrab. Arbejdsgruppen tilslutter sig denne anbefaling. Skelnen mellem endometrioidt adenokarcinom grad 1 og atypisk hyperplasi baseres på fund af stromal invasion, der defineres som tab af stroma mellem kirtler (konfluerende glandulær eller kribiform vækst), ændret endometrie stroma (desmoplastisk reaktion) eller papillær arkitektur (villoglandulær vækst). Der er ikke tilstrækkelig evidens for at kunne anvende en specifik størrelse af læsionen til at differentiere mellem disse diagnoser [24]. Der vil være tilfælde, hvor skelnen mellem atypisk hyperplasi og adenokarcinom ikke kan foretages med sikkerhed, og i disse tilfælde må patologibesvarelsen beskrive overvejelserne, og problemstillingen drøftes mellem patolog og gynækolog. Yderligere udredning med fornyet prøvetagning fx som hysteroskopisk vejledte biopsier/resektion kan være relevant. Som SNOMED-koder kan foreslås M72005 Atypisk hyperplasi, MÆ0024 Se tekst, medens koden M8380X Endometrioidt adenokarcinom, obs. pro. bør undgås.

## **Histologiske typer af uterint sarkom**

### Leiomyosarkom

Den hyppigste sarkomtype i uterus er leiomyosarkom (1-2 % af alle maligne tumorer i uterus), der er defineret som en malign glat muskel tumor, hyppigst opbygget af tenformede celler. Det epitelioidle leiomyosarkom og det myksoide leiomyosarkom er mere sjældne varianter af leiomyosarkomet. Tencellet leiomyosarkom er opbygget af tenformede og/eller pleomorfe celler med eosinofilt cytoplasma, anordnet i delvist disorganiserede fascikler. Cellulær pleomorfi er oftest udtalt i lavt differentierede områder og multinukleære tumorceller ses i 50 % af tilfældene. Mitoseantallet er oftest på > 10 mitoser/ 10 HPF. I ca. 1/3 af tilfældene ses tumorcelle nekrose, som er karakteriseret ved en skarp overgang fra vitalt til ikke-vitalt tumorvæv og oftest

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

med en bræmme af vitalt tumorvæv omkring kar. Tumorcelle nekrose kan dog være vanskelig at skelne fra hyalin nekrose (infarkt-type nekrose) og der er i flere studier påvist interobservatør variation blandt patologer specialiseret i gynækologisk patologi, ved vurdering af tumorcelle nekrose versus nekrose af infarkt-type [25]. Af denne årsag fremhæves, at såvel cytologisk atypi som mitotisk aktivitet bør være til stede ved diagnosticering af leiomyosarkom, medens tumorcelle nekrose ikke er et krav. Karinvasion påvises i 10-20 % af tilfældene og tumors randområde er ofte uskarpt afgrænset. Uterine leiomyosarkomer betragtes histologisk og klinisk som højmaligne. Gradering af leiomyosarkomer er kontroversiel og der findes i dag ikke et universelt accepteret graderingssystem. Epitelioide leiomyosarkomer udviser epitelioidt vækstmønster i form af runde eller polygonale celler med eosinofilt eller klart cytoplasma, anordnet diffust eller i reder og/eller strenge. Der er oftest mindre udtalt atypi og mitoseantal på >3 mitoser/ 10 HPF. Myksoide leiomyosarkomer karakteriseres ved myksoide og oftest, i hvertfald fokalt, med hypocellulære områder. Kerneatypien og mitoseantallet varierer.

#### STUMP (smooth muscle tumour of unknown malignant potential)

STUMP repræsenterer en glat muskel tumor, hvis histologiske træk ikke entydigt kan udelukke leiomyosarkom, men som heller ikke opfylder kriterierne for et leiomyom eller varianter heraf. Disse tumorer skal betragtes som neoplasmer med muligt malignt potentiale med recidivrate på 0-27 %. Det skal understreges, at diagnosen kun sjældent bør anvendes.

#### Endometriestroma sarkom

Lavmalignt endometriestroma sarkom er den næsthøppigste sarkomtype i uterus og udgør < 1 % af alle maligne tumorer i uterus. Lavmalignt endometriestroma sarkom er uskarpt afgrænset i periferien og vokser invasivt som øer eller tunger (permeativt vækstmønster) i myometriet og/eller i kar. Tumor er opbygget af celler, der imiterer et endometriestroma i proliferationsfase. Tumorcellerne er typisk små med ensartede, ovale kerner og sparsomt cytoplasma. Der er ingen eller sparsomt cytologisk atypi og < 5 mitoser /10 HPF. Typisk ses et delikat netværk af arterioler, og af og til ses hyaline plaques, cystiske forandringer, blødning og nekrose. Forskellige typer af uddifferentieringer kan ses i tumor: glat muskel uddifferentiering, fibromyksoid forandring, sex cord lignende differentiering og kirtler af endometrioid type. En vigtig differentialdiagnose er endometriestroma nodulus, som karakteriseres ved at vokse velafgrænset eller evt. med højst 2 små udløbere på < 3 mm og der påvises ingen karinvasion.

Højmalignt endometriestroma sarkom, tidligere kaldet udifferentieret endometrialt sarkom, er udviklet fra endometriestroma med højmalignt, rundcelle morfologi, evt. i kombination med lavmalignt tencelle komponent. Tumor er typisk karrig og vokser infiltrativt ligesom lavmalignt endometriestroma sarkom, men herudover har tumor ofte et konfluerende permeativt og destruktivt vækstmønster, hyppigt med invasion i den yderste halvdel af myometriet. Tumor er domineret af hypercellulære områder opbygget af afrundede eller tenformede celler med udtalt atypi, arrangeret i mere eller mindre veldefinerede celleøer, adskilt af et delikat kapillært netværk. Rundcellerne er karakteriseret ved en moderat mængde eosinofilt, granuleret cytoplasma og let irregulære kerner. Mitoseantallet er typisk på > 10 /10 HPF. Tencelle komponenten har tit fibromyksoide træk. Der er oftest nekrose samt karinvasion.

Adenosarkom, udifferentieret sarkom, rhabdomyosarkom og perivaskulær epitelioid celle tumor (PECom) er sjældne tumorer, der ikke vil blive omtalt yderligere her, idet der henvises til WHO 2014 [1].

## Typiske immunprofiler og genotyper

### Adenokarcinom

Endometriekarcinomers immunfænotype varierer i henhold til grad og type, som det fremgår af ovenstående og af nedenstående tabel (tabel 1). Specielt endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom, karcinosarkom og udifferentieret karcinom kan være vanskelige at typebestemme alene på morfologien, og flere studier har vist stor interobservatør variation [16, 26]. Et relevant immunhistokemisk panel anbefales derfor anvendt [11]. Generelt er endometriekarcinomer positive for PAX8, pan-cytokeratin, EMA, CA125, BerEP4, B72,3, CK7 og vimentin, og hyppigst negative for CK20, WT1 og CEA [11].

**Tabel 1.** Immunfænotype for endometrie adenokarcinomer i typiske tilfælde

|                                     | PGR | ER  | p53    | p16     | HNF1β | Tab af MMR proteiner | Kommentarer/<br>andre markører  |
|-------------------------------------|-----|-----|--------|---------|-------|----------------------|---|
| <b>Endometrioidt AC grad 1 og 2</b> | +++ | +++ | Wt     | pletvis | +     | 20-30 %              | Tab af PTEN [27, 28]  |
| <b>Endometrioidt AC grad 3</b>      | +   | ++  | mut/wt | pletvis | -     |                      | Tab af PTEN,<br>TP53 mutation (30 %)<br>Abnorm ARID1A ekspres-<br>sion (50 %) |
| <b>Serøst AC</b>                    | -   | -   | Mut    | Diffus  | ++    | -                    | PTEN ekspresion,<br>30-44 % er WT1 positive                                   |
| <b>Clear cell AC</b>                | -   | -   | Wt     | pletvis | +++*  | 20-30%               | Napsin A positiv fokalt<br>Tab af PTEN og ARID1A<br>(hyppigt)                 |

AC: adenokarcinom. Mut = TP53 mutation (aberrant, dvs. blank negativ eller positiv i ≥ 75 % af tumorcellerne)

Wt = wild-type (normal reaktion). Symboler: - = negativ; + = lav ekspresion/få cases positive; ++ = moderat ekspresion/sjældne cases viser diffuse positivitet/overekspresion; +++ = diffus positivitet/overekspresion

\*:diffus (>70) moderat til kraftig kerne HNF1β farvning (polyklont HNF1β fra Sigma)

Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 vil i de fleste tilfælde være diffust positiv for østrogen- og progesteron receptor. Reaktionen for p16 og p53 vil forventes at være pletvis positiv, og dermed uden TP53 mutation og p16 overekspresion. Endometrioidt adenokarcinom grad 3 kan være negativ for østrogen- og progesteronreceptor, men er dog beskrevet positiv i op til 50 % af tumorerne. Reaktionen for p53 vil være wild-type i mange tilfælde, men kan dog være muteret i op til 30 %. I 20-30 % af endometrioidt adenokarcinomer (alle grader) ses tegn på mikrosatellit instabilitet [29]. Cirka 10 % af endometrioidt adenokarcinom skyldes

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

MLH1 promotor hypermetylering i MLH1. Desuden ses familiære (arvelige) cases (Lynch syndrom) med mutationer i DNA mismatch repair (MMR) generne MSH2, MLH1, MSH6 eller PMS2, hvilket viser sig ved manglende ekspression ved immunhistokemisk undersøgelse (se afsnit om Lynch).

Serøst adenokarcinom er associeret med TP53 mutation i 80-90 % af tilfældene, hvilket viser sig ved aberrant p53 reaktion, dvs. kraftig og diffus p53 reaktion i > 75 % af tumorcellerne eller manglende p53 reaktion. Det typiske serøse adenokarcinom er diffust positiv for p16 og mangler ofte østrogen- og progesteron ekspression. I modsætning til tuba-, ovarie- og peritoneale serøse adenokarcinomer, hvor WT1 er kraftig og diffus positiv i næsten alle tilfælde, er kun 30-44 % af de serøse endometriekarcinomer positive i WT1 [30]. Det betyder, at man ved metastasediagnostik og fund af WT-1 positivt serøst adenokarcinom ikke kan afgøre, om tumor udgår fra endometrium, tuba, ovarium eller peritoneum. DNA mismatch-repair (MMR) abnormiteter ses kun yderst sjældent i serøst adenokarcinom.

Clear cell adenokarcinom er oftest østrogen- og progesteronreceptor negative, og viser oftest p53 wild-type reaktion. HNF1beta vil være diffus positiv i de fleste clear cell adenokarcinomer [1], men der kan tillige ses nogen grad af positivitet i andre karcinomyper og benigne tilstande med "clear celler", hvorfor specificiteten er relativt lav (54 %). Et studie af Hoang LN peger på, at HNF1beta har størst betydning til skelnen mellem clear cell adenokarcinom og endometrioidt adenokarcinom, hvor diffus kernereaktion vil tale for clear cell adenokarcinom [16]. Napsin A er fornylig beskrevet som en mere specifik markør end HNF1beta for clear cell adenokarcinom i endometriet [31, 32].

### Uterint sarkom

Immunhistokemisk er leiomyosarkomer typisk positive for desmin, SMA og h-caldesmon, men reaktionerne kan være negative eller svage i den epiteloide og myksoide variant samt lavt differentieret leiomyosarkom. Endvidere findes de ofte positive i CD10 og lavmolekylært cyokeratin, i den epiteloide variant også for EMA. Østrogen- og progesteronreceptor er udtrykt i ca. 30-40 % af tilfældene. Samtidig kraftig og diffus immunreaktion for p16 og p53 taler for leiomyosarkom [33-35]. Immunhistokemisk er lavmaligne endometriestroma sarkomer hyppigst, men ikke altid, diffus og kraftig positiv for CD10, ofte positive for SMA og sjældent for desmin, mens h-caldesmon er negativ. Østrogen- og progesteronreceptor samt WT-1 er typisk positive. Immunhistokemisk er den højmaligne rundcelle komponent negativ for CD10, østrogen- og progesteronreceptor, men udviser kraftig, diffus reaktion i cyklin D1. Den lavmaligne tencelle komponent er derimod kraftig positiv for CD10, østrogen- og progesteronreceptor, mens ekspression for cyklin D1 viser heterogen, varierende reaktion [33, 36].

### **Gradering af adenokarcinom**

Endometrioidt adenokarcinom, varianter af endometrioidt adenokarcinom og mucinøst adenokarcinom graderes efter WHO-retningslinjer, der er de samme som FIGO's. Karcinosarkom, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og udifferentieret karcinom graderes ikke. Graderingen baseres på baggrund af tumors vækstmåde (arkitektur) og kernepleomorfi, således at differentieringsgraden hæves med 1, hvis der er svær kernepleomorfi i > 50 % af de neoplastiske celler ved arkitektur grad 1 eller 2.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.**  
**4. revision af guideline – juni 2019**

**Tabel 2a.** Gradering af endometrioidt og mucinøst adenokarcinom ud fra vækstmåde (arkitektur). Sammenholdes med kernepleomorfi (tabel 1b).

| <b>Arkitektur:</b>                  |                         |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Grad 1 (højt differentieret)*       | < 5 % solid tumorvækst  |
| Grad 2 (middelhøjt differentieret)* | 6-50 % solid tumorvækst |
| Grad 3 (lavt differentieret)        | > 50 % solid tumorvækst |

**Tabel 2b.** Gradering af endometrioidt og mucinøst adenokarcinom ud fra kernepleomorfi. Sammenholdes med vækstmåde (tabel 1a).

| <b>Kernepleomorfi:</b> |   |
|------------------------|---|
| Let                    | Ensartede, ovale kerner med ensartet kromatin og uanselige nukleoler                  |
| Moderat                | Irregulære, ovale kerner med uregelmæssigt kromatin og nukleoler af moderat størrelse |
| Svær                   | Store, pleomorfe kerner med groft kromatin og store, irregulære nukleoler             |

Påvisning af svær kernepleomorfi i kirteldannende tumorvæv skal føre til overvejelser i retning af især serøst adenokarcinom og immunhistokemisk undersøgelse anbefales anvendt. Områder med planocellulær uddifferentiering kan være problematiske pga. risiko for at blive fejlvurderet som solid tumorvækst.

### **Makroskopisk procedure**

| <b>Faktaboks</b>  |
|---|
| Makroskopisk procedure af hysterektomi præparat tilrettelægges således, at der kan gives svar på følgende: <ul style="list-style-type: none"><li>- Histologisk tumortype</li><li>- Malignitetsgrad</li><li>- Karinvasion</li><li>- Tumornedvækst i myometriet, og i så fald med angivelse af invasionsdybde (&lt; eller ≥ 50 %)</li><li>- Invasion i cervikale stroma</li><li>- Spredning til parametrier</li><li>- Gennemvækst af uterus serosa</li><li>- Metastaser til lymfeknuder, oment og/eller andre ekstra-genitale organer</li></ul> |
| Ved profylaktisk hysterektomi pga. Lynch syndrom og ingen synlig endometrietumor udtages hele endometriet til mikroskopiundersøgelse  |

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.  
4. revision af guideline – juni 2019**

Corpus abrasio/vabrasio/biopsi

Alt materiale indstøbes i et passende antal klodser.

Hysterektomi præparater

Når der i abrasio/vabrasio/biopsier er påvist endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, mucinøst adenokarcinom og varianter af endometrioidt adenokarcinom, og der klinisk er tegn på FIGO stadie I, foretages hysterektomi med bilateral salpingooforektomi (BSO). I mange tilfælde indledes operationen med fjernelse af sentinelle lymfeknuder. Hvis der ikke identificeres bilaterale sentinelle lymfeknuder, kan uterus sendes til peroperativ makrovurdering mhp. måling af tumors invasionsdybde i myometriet (< eller  $\geq$  50 % myometri invasion). Hvis der ved makrovurdering eller ved forudgående scanning påvises myometrie invasion  $\geq$  50 % og/eller cervikal stromal invasion, foretages der pelvin lymfeknude exairese. Hvis der identificeres bilaterale sentinelle lymfeknuder, kan peroperativ makrovurdering udelades. Når der i abrasio/vabrasio/biopsier er påvist endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom, karcinosarkom eller udifferentieret karcinom foretages hysterektomi med BSO, pelvin og evt. paraaortal lymfeknude exairese ofte forudgået af fjernelse af sentinelle lymfeknuder samt omentektomi (kun ved serøst adenokarcinom). Der er ikke indikation for peroperativ vurdering i disse tilfælde.

Makroskopi procedure, ufikseret uterus

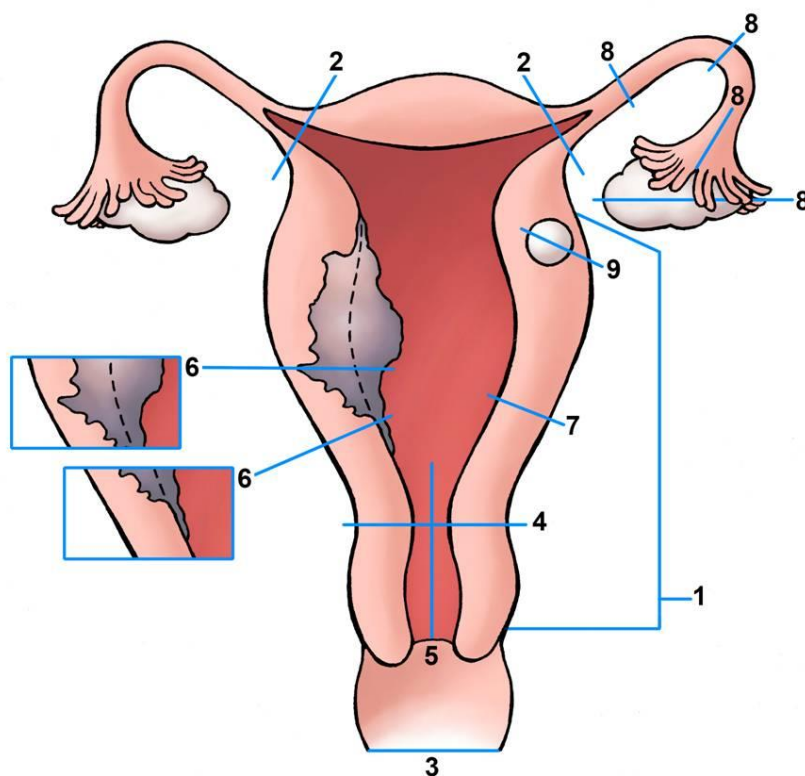
Såfremt uterus modtages ufikseret til peroperativ vurdering, foretages dels vurdering af invasionsdybde i myometriet, og dels om der er tegn på cervikal stromal invasion. For at undgå tumorforurening afskæres parametrierne først, og lægges i separate kapsler. Uterus måles i tre dimensioner (kranio-kaudalt samt lateralt-lateralt og anteriort-posteriort ved fundus). Herefter åbnes uterus fra cervix til uterinhjørnerne ved sondevejledt opskæring eller opklipping i lateralvæggene, således at for- og bagvæg stadig er sammenhængende i fundus. Uterus foldes ud og tumorudbredningen vurderes. Denne opskæringsmetode anbefales generelt ved modtagelse af uåbnede hysterektomi præparater. Til vurdering af invasionsdybden lægges minimum 1-2 snit gennem tumor vinkelret på myometriet evt. vejledt af fund ved præoperativ MR-scanning. Herefter vurderes, om der er cervikal stromal invasion. Til verificering af dyb myometrie invasion eller cervikal stromal invasion kan der evt. foretages frysesnitsundersøgelse. Efter vurdering og evt. udtagning af væv til Dansk Cancerbiobank, fikseres uterus til senere udsikring. I de tilfælde, hvor der er lagt flere snit i præparatet, kan dette med fordel opspændes på plade for at bevare orienteringen.

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.  
4. revision af guideline – juni 2019**

Makroskopi procedure, fikseret uterus

Følgende udskæring anbefales (se figur 1):

1. Parametrier (hvis ikke udtaget peroperativt)
2. Evt. uterinhjørner (se nedenfor)
3. Evt. vaginale resektionsrand (se nedenfor)
4. Ostium internum cervicis uteri (tværsnit)
5. Længdesnit kranielt og kaudalt for ostium internum cervicis uteri
6. Tumorsnit
7. Ikke-tumorinvolveret endometrium
8. Tubae og ovarier
9. Evt. fokale forandringer
10. Evt. lymfeknuder
11. Evt. oment



**Figur 1.** Udskæring af fikseret uterus (illustration: Else Mejlgaard og Peter Madsen).

Ad 1: Parametriet resekeres in toto ved radikal hysterektomi, og er det løse, karholdige stroma, der omgiver cervix, og adskiller denne fra blære fortil og rectum bagtil. Lateral strækker parametriet sig ud i ligamentum

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

latum[36]. Ved simpel hysterektomi vil der oftest kun vil være sparsomt bløddelsvæv paracervikalt og lateralt for corpus uteri [37, 38]. Parametriesnit udtages før udskæringen af den øvrige del af uterus. Højre og venstre side indstøbes i separate kapsler.

Ad 2: Overgangen mellem uterus og tubae findes ved uterinhjørnerne. Der udtages snit fra uterinhjørnet, hvis der er mistanke om direkte spredning ud i tubae, ved dyb myometrievinvasion i området eller hvis der ikke påvises makroskopisk tumor i cavum uteri.

Ad 3: Ved radikal hysterektomi foretages resektion af kraniale del af vagina (vaginalkrave). Vaginale resektionsrand fraklippes/fraskæres i hele cirkumferencen, såfremt der er mistanke om tumorinvolvering distalt i cervix eller vagina. Ved hysterektomi uden vaginalkrave, hvor der er mistanke om cervikal tumorinvolvering, udtages snit, som illustrerer mindste afstand til vaginale resektionsrand (se ad 5).

Ad 4: Ostium internum cervicis uteri er det snævraste sted mellem cavum uteri og canalis cervicis uteri set fra slimhidesiden. Området er ofte vanskeligt at definere makroskopisk, og man kan evt. støtte sig til uterus' ydre kontur, hvor der som regel ses en indkærvning svarende til overgangen mellem corpus og cervix uteri. Snittet udtages som fuldt tværsnit og fordeles i passende antal kapsler.

Ad 5: Hvis der ikke er makroskopisk synlig tumor ved ostium internum, udtages et længdesnit kl. 12 og kl. 6 fra cervix, således at snittet når fra vaginale resektionsrand til tværsnittet fra ostium internum cervicis uteri. Desuden udtages længdesnit fra isthmus corpus uteri kl. 12 og kl. 6, således at snittet når helt ned til tværsnittet af ostium internum cervicis uteri. Hvis der er makroskopisk tegn på spredning i cervix, tages længdesnit fra hele det tumorinfiltrerede område omfattende relation til vaginale resektionsrand med angivelse af mindste afstand til denne.

Ad 6:

### *Tumor:*

Det angives, om tumor er fokal, multifokal eller diffus, og tumorstørrelse angives som største diameter med uterus i anatomisk in situ position (anteriore flade fortil). Ved fokal eller multifokal tumor angives tumors(-ernes) lokalisation til hhv. uterinhjørner, fundus, corpus eller isthmus. Hvis der ikke ses resttumor, eller hvis der i abrasio-/vabrasio-/biopsimaterialet kun er fundet atypisk hyperplasi eller serøst endometrioidt intraepitelialt karcinom (SEIC), indstøbes hele endometriet med det underliggende myometrium eller en passende underliggende myometribræmme (4-5 mm). Såfremt man ikke indstøber hele myometriet, anbefales det at man i makroskopiteksten anfører, hvor mange mm myometrium, der er fraskåret. Af hensyn til påvisning af evt. undertyper af tumor, anbefales det at indstøbe hele tumor, hvis den er mindre end 2 cm i største udstrækning. Ved større tumorer bør der som hovedregel udtages min. 1 snit pr. cm af tumors maksimale diameter, dog modificeret efter heterogenitet. Hvis der i et eller flere snit findes høj-malign tumortype, anbefales, at der indstøbes yderligere tumorvæv med henblik på mere nøjagtig vurdering af, hvor stor en procentdel af tumor, der udgøres af denne komponent.

### *Myometrievinvasion:*

Den dybeste myometrievinvasion vurderes primært makroskopisk, og fuldvægssnit fra området udtages, hvis muligt, med overgang fra tumor til normal slimhinde. Det anbefales, at man måler dybeste invasion i myometriet, og sammenholder med tykkelsen af myometriet uden for tumor i et sammenligneligt område, hvor

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.**  
**4. revision af guideline – juni 2019**

man tager højde for, at myometriet f.eks. er tyndere ved uterinhjørnerne end midt på corpus. Den makroskopiske vurdering af myometrienedvækst verificeres ved den mikroskopiske undersøgelse.

Ad 7: Der udtages, om muligt, et snit af ikke-tumorinfiltreret endometrium.

Ad 8: Antallet af snit fra adnexae må rette sig efter, hvad man finder ved den makroskopiske undersøgelse. Er der ingen suspekterede områder, er minimumsproceduren at tage 2-3 snit fra tubae og hele fimbriae regionen og 1-2 fra ovarier. Hvis ovariet indeholder tumor, udtages 1 blok pr. cm af tumor diameter jf. DGCG ovarie-cancer retningslinjer.

Ad 9: Fokale forandringer i øvrigt udtages i repræsentative snit.

Ad 10: Lymfeknuder identificeres ved palpation, deles, hvis muligt, og alt indstøbes, således at antallet kan vurderes mikroskopisk. Der udføres minimum to trinsnit. Restvævet indstøbes ikke rutinemæssigt [38]; dog såfremt der primært påvises  $\leq 6$  lymfeknuder fra én side, skal resterende fedtvæv udtages og indstøbes i passende antal klodser. Her skal det tilstræbes ikke at skære i evt. små lymfeknuder, da det efterfølgende kan vanskeliggøre optælling af samlede antal lymfeknuder. Ved konglomerat af lymfeknuder, søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet ud fra antallet af prominente partier ved områdets perifere kant, men dette er naturligvis et subjektivt skøn. Det er dog næppe muligt at bedre udsagnet mikroskopisk.

Ad 11: Hvis der er foretaget omentektomi, udtages 6 vævssnit ved makroskopisk normale fund, og minimum 1-2 snit, hvis der er makroskopisk synlig tumor.

Makroskopisk undersøgelse ved profylaktisk hysterektomi og BSO ved Lynch syndrom [39]:

Uterus, tubae og ovarier udskæres og undersøges makroskopisk på samme måde som beskrevet for endometrie-cancer.

Følgende snit udtages til mikroskopi:

1. Parametrier
2. Minimum fire længdesnit fra cervix (fortil, bagtil, lateralt højre og lateralt venstre).
3. Isthmus corpus uteri indstøbes in toto
4. Ved ingen makroskopisk synlig tumor i endometriet indstøbes hele endometriet i konsekutive snit
5. Ved makroskopisk synlig tumor udskæres tumorområdet i endometriet som vanligt foruden de ovenfor nævnte punkter (1-3).
6. Ovarier og tuba indstøbes in toto som ved BRCA tilfælde

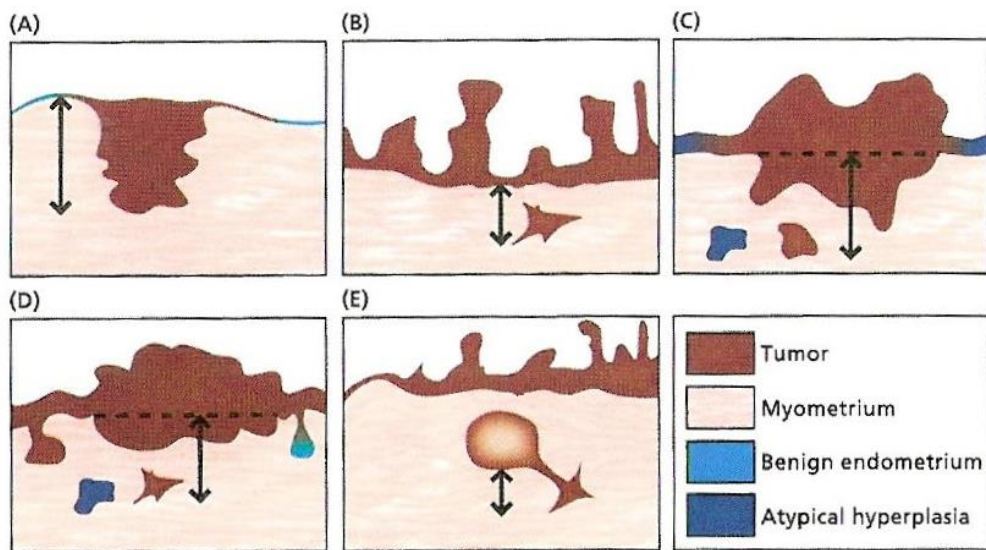
## Mikroskopi procedure

| Faktaboks  |
|--|
| <p><b>Præoperativt materiale med malign tumor:</b><br/>Mikroskopibeskrivelsen skal altid indeholde oplysninger om:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Histologisk tumortype</li><li>- Malignitetsgrad (endometrioidt adenokarcinom, varianter af endometrioidt adenokarcinom og mucinøst adenokarcinom)</li><li>- Karinvasion (især relevant ved spånresektater)</li></ul>  |
| <p><b>Hysterektomipræparat med malign tumor:</b><br/>Mikroskopibesvarelsen skal indeholde oplysninger, som skal danne baggrund for stadieinddelingen og stillingtagen til adjuverende behandling:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Histologisk tumortype</li><li>- Malignitetsgrad (endometrioidt adenokarcinom, varianter af endometrioidt adenokarcinom og mucinøst adenokarcinom)</li><li>- Karinvasion, og i så fald om der er tale om blod- eller lymfekarinvasion, og om der er tale om fokal (&lt; 3 kar) eller ekstensiv (multifokal) karinvasion (≥ 3 kar).</li><li>- Myometrieinvasion &lt; eller ≥ 50 %</li><li>- Stromal invasion i cervix</li><li>- Gennemvækst af uterus serosa</li><li>- Spredning til parametrier, adnexae eller andre resecerede organer</li></ul> |
| SNOMED kodning i henhold til kodevejledning på <a href="http://www.patobank.dk">www.patobank.dk</a>  |

### Tumorinvasion i myometriet

Vurderingen foretages på totalsnit omfattende tumor, det underliggende myometrium og serosa i området med dybeste tumoredvækst. Totalsnittet deles op i det nødvendige antal blokke. Tumorinvasionen vurderes ved at afmærke den perifere tumorbegrænsning på det mikroskopiske præparat og måle afstanden fra nærmest tilgrænsende ikke-tumorinvolverede endometrie-myometrie overgang til afmærkede dybeste invasionsfokus (se fig. 2a) og dernæst måle myometrietykkelsen, som er afstanden fra nærmest tilgrænsende ikke-tumorinvolverede endometrie-myometrie overgang til serosa. Dermed sikres, at en eksofyttisk tumorkomponent ikke indgår i invasionsdybden.

Tumorinfiltration i adenomyosefoci skal ikke medregnes som myometrieinvasion, så længe der ikke er karcinominfiltration i selve myometriet. Er der tumorinfiltration i myometriet fra adenokarcinom i adenomyose måles dybden fra det pågældende adenomyosefocus til dybeste infiltrationssted, og dette mål sammenholdes med den totale myometrietykkelse (figur 2e). Det er underordnet, om det pågældende focus ligger i den kavitet snære eller den perifere halvdel af myometriet, og afstanden fra uterinkavitets lumen til det pågældende invasionsfokus skal ikke måles. Tumorinvolvering af kar i myometriet profund for tumors invasionsfront regnes ikke med i vurderingen af nedvæksten i myometriet. Det kan være vanskeligt at angive invasionsdybden ved diffust udbredt eksofyttisk tumorvæv i endometriet, og i disse tilfælde vil der være tale om en estimering af endomyometrie overgangen ved udmåling af nedvæksten, for at undgå at tumortykkelsen medregnes som dybdeinvasion.



Figur 2. Eksempler på myometrieinvasion [23] p. 139, fig.7.1. Figuren er venligst stillet til rådighed af forlaget.

A: Direkte invasion fra endometriet

B: Diskontinuert myometrieinvasion; oplagt diskontinuert invasivt fokus illustreret ved spikuleret kontur og ikke adenomyose med karcinom, se E.

C og D: Invasionsdybde i disse cases måles fra et plan (stiplet linje), som estimeres ud fra tilgrænsende endomyometrie overgang. Invasionen kan ses om en bred front (C), hvilket kan medføre at invasionsdybden kan være vanskelig at evaluere. Ofte er det omgivende stroma dog mere fibrøst som reaktion på den invasive vækst. I nogle tilfælde er det invasive fokus overvejende diskontinuert (D) og kan skelnes fra adenomyose ved den spikulerede form. Histologisk er manglende endometrie stroma og omgivende desmoplasi de to mest sikre fund, der indikerer myometrieinvasion.

E: karcinom i adenomyose. Invasionsdybden skal måles fra overgangen mellem adenomyose og myometrium til dybeste invasive fokus.

Der beskrives fem forskellige invasionsmønstre ved endometrioidt adenokarcinom: diffust infiltrativt, bred invasionsfront, adenoma malignum lignende, invasion i adenomyose foci og MELF (microcystic, elongated and fragmented glands) invasionsmønster med myxoinflammatorisk stromal reaktion. Der ses ofte mere end et invasionsmønster i tumor, hvilket kan komplicere bestemmelse af invasionsdybden, især ved adenoma malignum lignende og MELF invasionsmønster, da disse kan være vanskelige at erkende makroskopisk. Ved tumorer med MELF invasionsmønster, især endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, ses forøget risiko for karinvasion og lymfeknudemetastasing. Det kan være nyttigt at supplere med farvning for endotelceller (fx D2-40 og CD31), da der ved dette vækstmønster kan ses retraktionsartefakt, som fejlagtigt kan opfattes som lymfovaskulær invasion [40]. Det er tillige karakteristisk, at man i lymfeknudemetastaser fra tumorer med MELF vækstmønster ofte ser, at tumorcellerne er lejret i små grupper eller som enkeltliggende tumorceller, som kan imitere histocytære celler [41]. Den kliniske betydning af påvisning af disse mikrometastaser eller enkeltliggende tumorceller er dog endnu uvis [42, 43].

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

### Invasion i serosa

Når tumor infiltrerer gennem myometriet og når frem til det submesoteliale bindevæv eller mesotelet, er der tale om invasion i serosa. Tumorinvolveringen vil ofte medføre et desmoplastisk respons i området. Tumorcellerne skal ikke nødvendigvis være tilstede på den serosabeklædte overflade [44, 45]. Dette forekommer sædvanligvis sekundært til tumorgennemvækst af myometriet, men kan også lejlighedsvis skyldes transtubar tumorspredning [37].

### Invasion i parametrier

Infiltrativ vækst i parametrier er ensbetydende med FIGO stadium IIIB. Tumorinvolvering af kar i parametrier uden samtidig infiltrativ vækst udenfor kar skal ikke føre til opgradering af stadiet til IIIB [37].

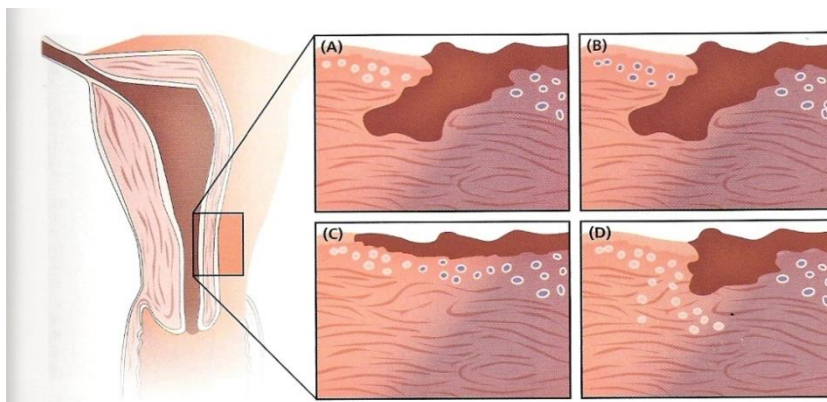
### Invasion i cervix

Bestemmelsen af tilstedeværelse eller fravær af cervikal tumorinvolvering samt typen af involvering (glandulær eller stromal) er problematisk, hvilket blev understreget i undersøgelsen udført af McCluggage et al [46], der viste signifikant interobservatør variation blandt patologer specialiseret i gynækologisk patologi ved stillingtagen til cervikal involvering ved endometriecancer. Zaino et al [47] fandt også, at erfarne patologers reproducerbarhed mht. bestemmelse af typen af cervikal spredning (glandulær eller stromal) var for lav til at kunne være klinisk betydende. Ikke desto mindre vil histopatologisk påvisning af stromal cervikal involvering betyde, at der er tale om FIGO stadium II.

Der findes ikke evidensbaserede anbefalinger til, hvordan cervix bedst udkæres ved endometriecancer. En undersøgelse af Nayar et al [48] viste, at totalindstøbning af cervix ikke gav yderligere oplysninger om histologisk stadium ved endometriecancer sammenlignet med 2 rutinesnit fra forreste og bageste del af portio. Et væsentligt problem ved vurdering af cervikal tumorinvolvering er, at den øvre afgrænsning af cervix er dårligt defineret såvel makroskopisk som mikroskopisk [38]. I denne region er der typisk en blanding af cilierede isthmus-kirtler og mucinøse endocervikale kirtler. McCluggage [40] anbefaler, at den mest kranieelt beliggende mucinøse kirtel kan opfattes som overgangen mellem cervix og isthmus. Dette vurderes formentlig bedst i et længdesnit fra området. DGCG arbejdsgruppen anbefaler, at man foretager et tværsnit af ostium internum cervicis uteri for at kunne vurdere hele cirkumferencen af området, og at supplere med længdesnit både fra området op i isthmus og distalt i cervix for om muligt bedre at kunne identificere overgangen fra isthmus til cervix mikroskopisk. I en nyere undersøgelse er det fremhævet, at cervix-isthmus overgangen kan identificeres ved hjælp af immunfarvninger, idet cervixkirtler skulle være negative for cytokeratin 5 og BCL2 i modsætning til corpus kirtler, og cervixstroma skulle have diffus positiv CD34 og negativ CD10 reaktion, mens endometriestroma skulle være det modsatte [46]. Erfaringer med anvendelse af disse immunhistokemiske farvninger til denne problemstilling er beskedne. Det kan ydermere være vanskeligt at bestemme typen af cervikal involvering (glandulær eller stromal), hvilket skyldes, at endocervikalt epitel beklæder såvel overflade som invaginerede krypter i det cervikale stroma. Tumor kan således være beliggende i cervikalt stroma, men stadig begrænset til det glandulære epitel. Der er ikke defineret kriterier, der skelner mellem typen af cervikal involvering [36], men store konfluerende tumorområder i cervix kan opfattes som udtryk for stromal invasion og dermed FIGO stadium II (figur 3A). Derimod vil tumorinvolvering, der kun delvis erstatter det benigne overfladeepitel eller kirtler, blive vurderet som glandulær involvering og dermed FIGO stadium I (Figur 3C). I problematiske tilfælde, hvor tumor er kirteldannende med ikke-konfluerende vækst uden omgivende desmoplasi, må det vurderes, om tumorvækst af kirtler medfører ændret kirtelarkitektur, som udtryk for stromal invasion, når der sammenlignes med de tilgrænsende normale endocervikale krypter [36] (Figur

**Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.**  
**4. revision af guideline – juni 2019**

3D). Soslow [43] anbefaler, at der benyttes en høj tærskel ved diagnosticering af cervikal stromal invasion, da dette fund i sig selv ikke har selvstændig betydning for det kliniske forløb. Arbejdsgruppen tilslutter sig dette. Karinvasion i cervikale stroma fører ikke til opgradering til FIGO stadium II [37].



**Figur 3.** Eksempler på cervikal tumorinvolvering [23], p. 143, fig. 7.2. Figuren er venligst stillet til rådighed af forlaget.

Endometriekirtler er markeret med lys blå, endocervikale kirtler er hvide.

A: Cervikal stromal invasion, hvor tumor involverer endocervikalt stroma.

B: Tumor involverer isthmus, da der ses isthmus kirtler på begge sider af den invasive front.

C: Cervikal tumorinvolvering med overfladisk vækst i slimhinden, som udtryk for glandulær involvering.

D: Dette vækstmønster vil være genstand for interobservatør variation. Såfremt væksten fører til ændret kirtelarkitektur, anbefales det at klassificere dette som stromal invasion.

#### Karinvasion

Karinvasion (*lymphovascular space invasion, LVSI*) defineres som forekomst af tumorceller i endotelbeklædte hulrum i stroma, dvs. blod- og/eller lymfekar [11]. Ved karinvasion skal mulighed for pseudoinvasion overvejes. Pseudoinvasion i karbaner er især beskrevet ved laparoskopiske hysterektomi præparater med anvendelse af intrauterin manipulator. Tegn på dette artefakt kan være kontrast mellem stort tumorvolumen intravaskulært og endometrioidt adenokarcinom grad 1 eller 2, fund af stromalt væv ledsagende tumorvæv i karrene eller involvering af især store tykvæggede kar i ydre myometrium [37]. Fund, der tyder på reel karinvasion kan være, at tumorcellerne tager form efter det vaskulære hulrum og forekomst af perivaskulære lymfocytter.

Karinvasion har vist sig at være en vigtig prognostisk faktor [37, 49-52], hvorfor det altid i operationspræparatet skal beskrives, om der er karinvasion, ligesom det skal specificeres, om det er blod- eller lymfekar. Retraktionsartefakter omkring tumorcellerne i stroma kan simulere karinvasion, og derfor skal udsagnet om karinvasion verificeres ved immunhistomisk undersøgelse for CD31 eller CD34 (farver endotel i alle kar) og D2-40 (farver specifikt endotel i lymfekar) [52]. Typen af kar ved LVSI har ikke betydning for behandlingsvalget, men oplysningerne har været registreret i Dansk Gynækologisk Cancer Database gennem en årrække for alle gynækologiske cancer sygdomme, og arbejdsgruppen anbefaler, at man fortsat angiver typen af kar af hensyn til fremtidige opgørelser af prognostiske faktorer.

Der findes data, der viser, at LVSI er korreleret til lymfeknudemetastasing, regionalt recidiv og forringet overlevelse. Studierne baseres på undersøgelse af et varierende materiale både med hensyn til histologisk

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri. 4. revision af guideline – juni 2019

tumortype og FIGO-stadium, men uanset disse parametre er der en tendens til at korrelationen mellem LVSI og dårlig prognose er stærkest ved involvering af flere kar og især hvis disse er beliggende fjernt fra invasionsfronten. Der er undersøgt flere typer af semi-kvantitative scoringssystemer; to-strengede (LVSI til stede eller ej), tre-strengede (ingen, fokal eller udbredt LVSI) og fire-strengede (ingen, få, flere eller mange kar involveret). Bosse et al sammenlignede disse tre typer af scoringssystemer på 926 endometrioid adenokarcinomer, og viste dels, at det har betydning om LVSI er fokal eller udbredt og dels at de to midterste scoringer i det fire-strengede system har samme prognostiske styrke [53]. Hachisuga T et al [54] og Watari H et al [55] fandt på tilsvarende vis, at udbredt karinvolvering (diffus eller multifokal) var en god indikator for lymfeknudemetastaser, og understregede værdien af at udtage mange tumorsnit fra dybest invasive områder til påvisning af evt. LVSI. I studierne udført af Matsuo et al [56] og Winer et al [57] påvist ligeledes, at antallet af involverede kar med LVSI var en vigtig prognostisk faktor, men grænsen mellem fokal og udbredt LVSI var forskellig i de to studier. Matsuo undersøgte alle histologiske typer af endometrie cancer og definerede fokal LVSI som <7 foci per snit og udbredt som  $\geq 7$  foci per snit, hvor cutoffs var baseret på korrelation til recidiv. Winer, der kun undersøgte serøse endometrie adenokarcinomer, kategoriserede LVSI som fokal (low) karinvolvering ved < 3 kar og udbredt karinvolvering  $\geq 3$  kar. En af konklusionerne i de europæiske guidelines for endometrie cancer fra 2015 er, at fund af såkaldt substantiel karinvasion, kan få afgørende betydning for valg af adjuverende behandling [4]. I anbefalinger fra International Society of Gynecological Pathologists [45] foreslås desuden, at lokaliseringen af LVSI skal beskrives som fx dybe del af myometriet, cervix, parametrium, adnexa, om end dette endnu ikke er vist at være korreleret til prognosen. Arbejdsgruppen anbefaler, at det angives i patologibeskrivelsen og SNOMED-kodningen, om der er LVSI fundet for invasionsfronten eller ej, og i tilfælde af LVSI da 1) om der er fokal LVSI, hvilket defineres som < 3 separate kar, eller udbredt LVSI defineret som  $\geq 3$  separate kar og 2) om der er tale om blod- og/eller lymfekar, hvilket bør verificeres immunhistokemisk. Lokaliseringen af LVSI i uterus kræves ikke beskrevet. Karinvasion i < 3 kar kodes med tillæg af SNOMED koden ÆYYY94 (fokal) og ved  $\geq 3$  kar ÆYYY96 (multifokal).

Forekomst af karinvasion ændrer ikke tumorstadiet [37].

### Simultant adenokarcinom i endometrium og ovarium

Forekomst af samtidigt adenokarcinom i endometrium og ovarium kan skyldes: 1) metastase fra endometrium til ovarium, 2) metastase fra ovarium til endometrium eller 3) synkrone tumorer opstået primært i endometrium og ovarium (formentligt sjældent). Det er vigtigt at tage stilling til tumorernes udgangspunkt, da FIGO stadiet og dermed prognose og behandling er forskellig i de tre scenarier. Soslow [43] anfører, at der vil være tilfælde, hvor det ikke er muligt at skelne synkrone tumorer fra metastase tilstand med sikkerhed, fx ved et grad 1 endometrioidt adenokarcinom i endometriet med dyb myometrienvækst og forekomst af en stor unilateral ovarietumor med overfladeinvolvering hos en ældre kvinde.

I tilfælde af metastatisk sygdom ses hyppigere metastase fra endometriet til ovariet end det modsatte. Det væsentligste fund, der taler for synkrone tumorer i endometrium og ovarium, er endometrioidt adenokarcinom grad 1 i endometrium med samtidig hyperplasi og minimal eller ingen myometrieinvasion, og endometrioidt adenokarcinom i ovariet med samtidig endometriose, endometrioidt adenofibrom eller endometrioid borderline tumor. Derimod er der oftere tale om metastatisk sygdom, når de histologiske typer er endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og karcinosarkom. I så fald tyder det på primær tumor i endometriet med metastase til ovariet/-erne, hvis ovarierne er relativt små (< 5 cm), der er dyb myometrie invasion, bilateral og multinodal vækst i ovariet/-erne, overfladevækst,

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

karinvasion eller involvering af tubae [11]. Generelt set forventes primær tumor at have større tumorumfang end metastasen. I henhold til WHO gælder dette dog ikke ved high-grade serøst adenokarcinom eller ved serøst intraepitelt karcinom i endometriet (SEIC), som kan være en lille læsion, der kan afstøde tumorceller fra overfladen og via tubas lumen dissemineres til pelvis og abdomen.

#### Undersøgelse af lymfeknuder

Der angives både det samlede antal lymfeknuder og antallet lymfeknuder med metastase samt evt. perinodal vækst. Til dato findes ikke histologiske minimumskrav, der definerer en lymfeknude [38]. Den histologiske diagnose er oftest uproblematisk når lymfeknuden indeholder både sinusgang og kapsel, men i de tilfælde hvor kun en af disse strukturer er til stede, er der uenighed om betegnelsen lymfeknude kan anvendes. Herudover er der problematikken omkring hvorvidt et lymfoidt aggregat af en vis størrelse kan tolkes som en lymfeknude. Således foreslår Richard Zaino [38], at et lymfoidt aggregat > 1mm kan opfattes som en lymfeknude, på trods af manglende kapsel, sinusgange eller kimcentre. Påvisning af lymfeknudekapsel kan vanskeliggøres af fedtomdannelse med kun delvis repræsentation af kapslen, eller hvor det lymfoide væv reduceret til en smal, perifert lokaliseret bræmme. Dette kan medføre fejltolkninger, hvorfor det som minimumskrav må anbefales forekomst af sinusgange, mens kapseltilstedeværelse ikke er et obligat krav [58].

#### Undersøgelse af sentinelle lymfeknuder

Sentinel lymfeknude metoden (SN) kan udføres ved endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med præoperativ forventning om FIGO stadium I, og erstatter bilateral pelvin lymfeknude exairese ved FIGO IB sygdom fx påvist ved makrovurdering. Ved operation for de øvrige histologiske typer af endometrie cancer kan der i projektsammenhæng suppleres med fjernelse af SN foruden pelvine og evt. paraaortale lymfeknuder. Ved SN metoden injiceres et fluorescerende farvestof i cervix, hvorpå de sentinelle lymfeknuder kan identificeres peroperativt ved robotassisteret operation.

Ved histopatologisk undersøgelse af sentinelle lymfeknuder udføres ultrastaging, hvilket indebærer, at lymfeknuden undersøges i flere niveauer med HE og immunhistokemisk farvning på hvert niveau fremfor blot HE farvning på ét niveau som ved vanlig undersøgelse af lymfeknuder. Ultrastaging proceduren forøger sandsynligheden for påvisning af små metastaser. Den prognostiske signifikans af mikrometastaser (0.2-2 mm) og isolerede tumorceller (ITC) er endnu ikke fuldt afklaret, og der afventes resultater fra større prospektive studier.

Det anbefales, at identifikation af makro- og mikrometastaser medfører up-staging til FIGO IIIC, medens påvisning af ITC ikke skal influere på stadiet [59].

Ultrastaging bruges til undersøgelse af SN for en række kræftformer og har været anvendt i en årrække fx ved mammacancer. Flere metoder har været anvendt ved endometrie cancer [60, 61], men der er ikke international konsensus for en bestemt metode. En række patologifdelinger i Danmark anvender samme metode som anvendes ved mammacancer [62], og som sikrer at både centrale og perifære del af lymfeknuden undersøges med både HE og cytokkeratin, hvorved metastaser med diameter på min. 0,35 mm kan identificeres, men metoder med færre niveauer kan også benyttes.

Ultrastaging procedure (jf. DBCG) (fig. 4):

De formalinfikserede sentinelle lymfeknuder måles i tre dimensioner

- Lymfeknuder > 4 mm tværskæres vinkelret på længderetningen i skiver á 2 mm.

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

- Vævet procederes med ultrastagingprocedure, hvilket indebærer, at der skæres trinsnit i fire niveauer med intervaller på 350 µm.
- På hvert niveau skæres tre konsekutive snit: HE, bredspektret cytokeratin (CKAE1/AE3) og ufarvet glas.
- Hvis der ved makroskopisk undersøgelse af lymfeknuden fås mistanke om makrometastase, kan man starte med første HE snit, og kun udføre de resterende snit, hvis dette er uden metastase.
- Det/de ufarvede snit kan anvendes til supplerende immunhistokemisk undersøgelse mph. at afklare, om der er tale om metastase eller benign epitelial inklusion
- Metastaser defineres som:
  - ITC (isolerede tumorceller også kaldet enkeltlejrede tumorceller) ved tumordiameter < 0,2 mm eller < 200 tumorceller (SNOMED-kode *ÆF5170 Infiltration af enkeltlejrede tumorceller* angives i besvarelsen)
  - Mikrometastase ved tumordiameter ≥ 0,2 mm og < 2,0 mm (SNOMED-kode *ÆF5160 Mikro-metastase* angives i besvarelsen).
  - Makrometastase ved tumordiameter ≥ 2,0 mm (SNOMED-kode for tumordiameter angives i besvarelsen)

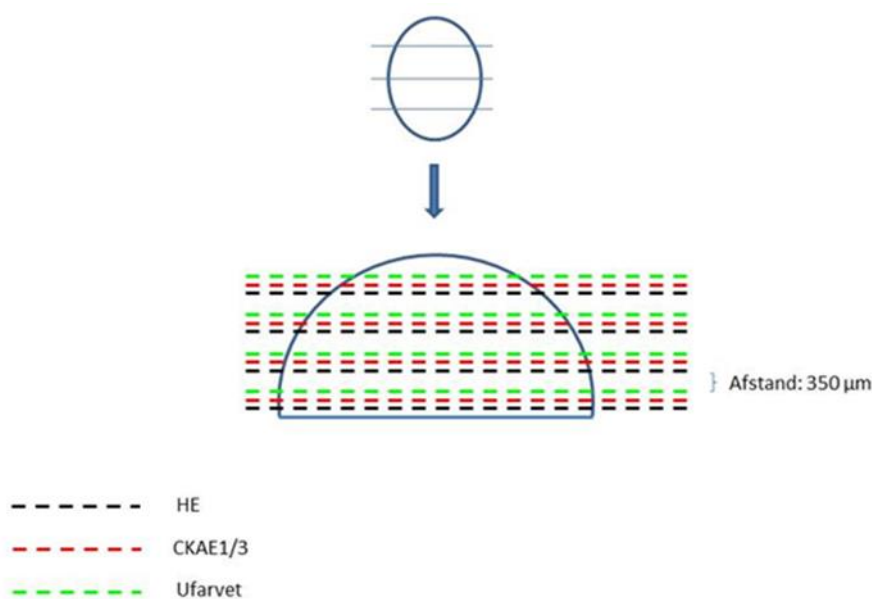


Fig. 4. Ultrastaging metoden

#### Undersøgelse af peritoneal skyllevæske

Fund af tumorceller i peritoneal skyllevæske influerer ikke på FIGO stadiet, men hvis der fremsendes skyllevæske til cytologisk undersøgelse, beskrives de cytologiske fund.

#### **Lynch syndrom og endometriecancer**

Lynch syndrom (LS) en autosomal dominant arvelig cancersyndrom også kendt som HNPCC (hereditary non-polyposis colon cancer), og som skyldes germline mutation i en af flere DNA mismatch repair (MMR) gener (DNA reparationsgener). Mellem 2 og 5 % af endometriecarcinomer er associeret til LS [63]. Kvinder med LS

## **Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.**

### **4. revision af guideline – juni 2019**

associeret endometriekarcinom er generelt set yngre end kvinder med sporadisk endometriekarcinom og har lavere body mass index (BMI). Ifølge HNPCC-registeret er livstidsrisikoen for at udvikle endometriecancer ved LS er 20-60 %, medens den er 30-70 % for CRC og 10-15 % for ovariecancer [64]. Andre mindre hyppige cancerformer associeret med LS inkluderer urotelialt, duodenalt og ventrikel karcinom.

Endometrioidt adenokarcinomer er den hyppigste type ved LS, trods beskrevet tendens til non-endometrioid morfologi (clear cell adenokarcinom, udifferentieret karcinom, dedifferentieret karcinom, karcinosarkom og sjældent serøst adenokarcinom) hos yngre kvinder. Mange LS associerede endometrie cancere indeholder et stort antal intraepiteliale, tumorinfiltrerende og/eller peritumorale lymfocytter, som mindre hyppigt ses ved sporadiske cancere. Tumorstørrelse i isthmusregionen, multifokalitet samt tumor heterogenitet er også associeret med LS [23, 65].

Analyser, der kan hjælpe til at diagnosticere MMR abnormiteter inkluderer immunhistokemi (IHC) med undersøgelse af MMR proteinerne pMLH1, pMSH2, pMSH6 og pPMS2, men også fx MLH1 promotor metylering og MSI analyse (PCR baseret). De immunhistokemiske undersøgelser udføres rutinemæssigt på de fleste patologifdelinger. Fortolkning af MMR immunhistokemi kan være problematisk, især hvad angår MLH1 og MSH6. Generelt er kun fuldstændig manglende kernefarvning i tumor udtryk for abnormt MMR, og her skal en intern positiv kontrol i form af bevaret positiv reaktion i normale kirtler, lymfocytter, stromaceller og endotelceller være til stede.

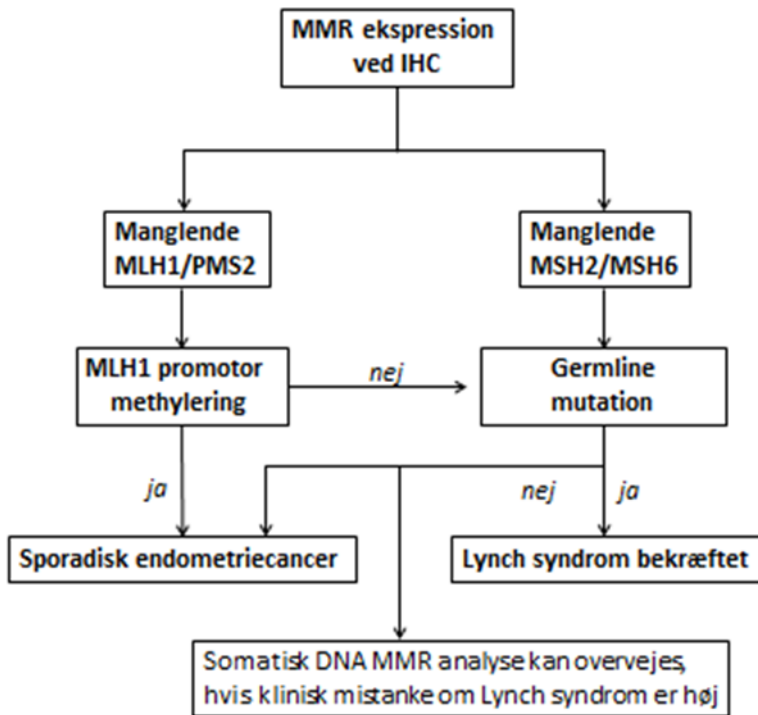
I de fleste tilfælde skyldes immunfænotypisk tab af pMLH1 og pPMS2 en sporadisk MLH1 promotor metylering, men i nogle tilfælde er det resultatet af en MLH1 germline mutation. Derfor suppleres med genetisk undersøgelse for at skelne mellem disse to tilstande.

Der foreligger endnu ikke nationale retningslinjer for, om eller i hvilke tilfælde der skal udføres immunhistokemisk undersøgelse for tab af MMR protein ved endometriecancer. Det har været foreslået at undersøge for LS ved endometriecancer i tilfælde af alder < 50 år, familiær ophobning af LS associeret cancer, tilstedeværelse af MMR associeret tumormorfologi eller lokalisation i isthmus [42], men det mistænkes, at det man i så fald ikke vil påvise alle tilfælde, hvorfor Mills AM et al [66] og Djordjevic B [67] anbefaler, at alle nydiagnosticerede endometriecancer screenes for tab af MMR med immunhistokemisk undersøgelse. Wang Y et al [63] foreslår derimod, at undersøgelserne udføres ved alle tilfælde af endometriecancer ≤ 60 år og selektiv screening af kvinder > 60 år baseret på klinikopatologiske fund.

Indtil nationale retningslinjer foreligger, anbefales det, at immunhistokemisk undersøgelse for mulig LS foregår i samråd med kliniker. Ved abnormt resultat skal patienten henvises til genetisk rådgivning og yderligere testning. Flere algoritmer til udredning for mulig LS er foreslået, et eksempel ses i figur 5.

Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.  
4. revision af guideline – juni 2019

Figur 5. Forslag til algoritme (forenklet) for undersøgelse af endometriecarcinomer for muligt Lynch syndrom baseret på mis-match repair protein defekt [23].



**Referencer**

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC; 2014. 307 s., illustreret p.
2. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609-15.
3. Suh DH, Lee KH, Kim K, Kang S, Kim JW. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2014. *Journal of gynecologic oncology*. 2015;26(2):156-67.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41.
5. Blanco LZ, Jr., Heagley DE, Lee JC, Gown AM, Gattuso P, Rotmensch J, et al. Immunohistochemical characterization of squamous differentiation and morular metaplasia in uterine endometrioid adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(3):283-92.
6. Houghton O, Connolly LE, McCluggage WG. Morules in endometrioid proliferations of the uterus and ovary consistently express the intestinal transcription factor CDX2. *Histopathology*. 2008;53(2):156-65.
7. Chiarelli S, Buritica C, Litta P, Ciani S, Guarch R, Nogales FF. An immunohistochemical study of morules in endometrioid lesions of the female genital tract: CD10 is a characteristic marker of morular metaplasia. *Clin Cancer Res*. 2006;12(14 Pt 1):4251-6.
8. Kaspar HG, Crum CP. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139(1):39-54.
9. McCluggage WG, Soslow RA, Gilks CB. Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: 'all or nothing' staining is of importance. *Histopathology*. 2011;59(4):786-8.
10. Garg K, Leitao MM, Jr., Wynveen CA, Sica GL, Shia J, Shi W, et al. p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23(1):80-92.
11. Kurman R, Ellenson LH, Ronnett BM. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. Sixth edition ed. New York: Springer; 2011.
12. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(6):797-806.
13. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2005;18(1):75-82.
14. Hou JY, McAndrew TC, Goldberg GL, Whitney K, Shahabi S. A clinical and pathologic comparison between stage-matched endometrial intraepithelial carcinoma and uterine serous carcinoma: is there a difference? *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2014;21(4):532-7.
15. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer management and research*. 2013;5:117-22.
16. Hoang LN, Han G, McConechy M, Lau S, Chow C, Gilks CB, et al. Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma--diagnostic utility of HNF-1beta and oestrogen receptor. *Histopathology*. 2014;64(4):585-96.
17. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX, et al. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(2):189-96.
18. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for uterine and ovarian

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

- carcinosarcoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
19. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31(11):1653-61.
  20. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 1995;19(6):666-74.
  21. Kobel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):166-80.
  22. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138(4):484-91.
  23. Soslow R, Longacre TA. *Uterine Pathology*: Cambridge University Press; 2012.
  24. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1:S25-s39.
  25. Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, et al. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(5):650-8.
  26. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(6):874-81.
  27. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathologic scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2012;31(1):48-56.
  28. Maiques O, Santacana M, Valls J, Pallares J, Mirantes C, Gatus S, et al. Optimal protocol for PTEN immunostaining; role of analytical and preanalytical variables in PTEN staining in normal and neoplastic endometrial, breast, and prostatic tissues. *Hum Pathol*. 2014;45(3):522-32.
  29. Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. *Histopathology*. 2013;62(1):89-110.
  30. Hedley C, Sriraksa R, Showell R, Van Noorden S, El-Bahrawy M. The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2014;45(9):1879-84.
  31. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2009;19(1):103-8.
  32. Lim D, Ip PP, Cheung AN, Kiyokawa T, Oliva E. Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2015;39(8):1061-9.
  33. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2014;33(4):374-84.
  34. Hwang H, Matsuo K, Duncan K, Pakzamid E, Pham HQ, Correa A, et al. Immunohistochemical panel to differentiate endometrial stromal sarcoma, uterine leiomyosarcoma and leiomyoma: something old and something new. *J Clin Pathol*. 2015;68(9):710-7.
  35. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2013;62(1):124-37.

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

36. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(4):403-12.
37. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(1):45-65.
38. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology*. 2013;62(1):176-202.
39. Downes MR, Allo G, McCluggage WG, Sy K, Ferguson SE, Aronson M, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. *Histopathology*. 2014;65(2):228-39.
40. McCluggage WG. Ten problematical issues identified by pathology review for multidisciplinary gynaecological oncology meetings. *J Clin Pathol*. 2012;65(4):293-301.
41. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20(3):141-7.
42. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2014;33(2):127-34.
43. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2016;29 Suppl 1:S59-77.
44. McCluggage WG. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. *Advances in anatomic pathology*. 2018;25(2):71-84.
45. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1:S93-s113.
46. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(2):289-94.
47. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, Oliva E, Lim D, Soslow R, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. *Gynecologic oncology*. 2013;128(1):83-7.
48. Nayar AG, Cross PA, Bulmer JN, Deen S, El-Sherif A. Comparison of examination of the entire uterine cervix with routine cervical sampling in hysterectomy specimens from women with endometrial cancer. *J Clin Pathol*. 2008;61(5):621-2.
49. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.
50. Orezza JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecologic oncology*. 2009;113(3):316-23.
51. McCluggage G. Problematic areas in the reporting of endometrial carcinomas in hysterectomy specimens. *Diagnostic Histopathology*. 2009;15:571-81.

## Retningslinjer for visitation, diagnostik, behandling og kontrol af cancer corporis uteri.

### 4. revision af guideline – juni 2019

52. Weber SK, Sauerwald A, Polcher M, Braun M, Debald M, Serce NB, et al. Detection of lymphovascular invasion by D2-40 (podoplanin) immunoexpression in endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(8):1442-8.
53. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer- -A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(13):1742-50.
54. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. *Cancer*. 1999;86(10):2090-7.
55. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;96(3):651-7.
56. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar JK, Machida H, Moeini A, et al. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. *Journal of surgical oncology*. 2015;112(6):669-76.
57. Winer I, Ahmed QF, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah AR, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2015;34(1):47-56.
58. Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Bulow S, Petersen LN, Holck S. [Lymph node identification in colorectal cancer specimens cases]. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(35):2453-8.
59. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Ed. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 8 ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2017.
60. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):384-92.
61. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2018;37(3):242-51.
62. Patologi 2017 [Available from: [http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap\\_3\\_Patologi\\_22\\_juni\\_2017.pdf](http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf)
63. Wang Y, Wang Y, Li J, Cragun J, Hatch K, Chambers SK, et al. Lynch syndrome related endometrial cancer: clinical significance beyond the endometrium. *J Hematol Oncol*. 2013;6:22.
64. Ketabi Z. Gynaecological cancers and surveillance in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. A national perspective March 2014.
65. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(8):679-84.
66. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(11):1501-9.
67. Djordjevic B, Broaddus RR. Role of the clinical pathology laboratory in the evaluation of endometrial carcinomas for Lynch syndrome. *Semin Diagn Pathol*. 2014;31(3):195-204.