

8. Patologisk-anatomisk procedure

8.1. Formål

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

8.2. Tumorklassifikation

Ovarietumorer klassificeres i henhold til WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 2014 [1]. De tre væsentligste hovedgrupper er epiteliale tumorer, sex cord-stromale tumorer og germinalcelle tumorer.

De maligne epiteliale tumorer, som omtales her, er langt de hyppigste og udgør 90 % af alle primære ovariecancere. Fælles for disse er, at den vigtigste prognostiske faktor er FIGO-stadiet.

Tumorene opdeles i forskellige histomorfologiske typer på baggrund af den epiteliale celletype.

De vigtigste maligne epiteliale tumorer er de serøse, endometrioide, clear cell, mucinøse adenokarcinomer og udifferentieret karcinom. Hertil kommer enkelte mere sjældne typer som seromucinøst adenokarcinom og malign Brenner tumor. Ifølge WHO 2014 udgør blandede epiteliale og mesenkymale tumorer (adenosarkomer og karcinosarkomer) samt mesenchymale tumorer (low-grade endometrioidt stromalt sarkom og high-grade endometrioidt stromalt sarkom) nu separate tumorgrupper, mens de tidligere hørte under de endometrioide tumorer. Da karcinosarkomerne er langt de hyppigste, og da disse i blandt andet patogenetisk og behandlingsmæssigt henseende har størst lighed med ovariekarcinomer, har DGCG valgt at omtale disse tumorer i denne kliniske retningslinje.

Studier fra de senere år med patoanatomiske, kliniske og molekylære data foreslår en dualistisk model for patogenesen af ovariekarcinomer med inddeling i type I og type II tumorer.

Type I tumorer er langsomt voksende tumorer, som er associerede med forstadier som borderline tumorer og endometriose. Selvom der i mange tilfælde er tale om store tumorer er de ofte i stadium I. Mucinøse, endometrioide og clear cell adenokarcinomer menes at tilhøre gruppen, foruden low-grade serøse adenokarcinomer, LGSC tidligere grad 1 serøse adenokarcinomer. Disse tumorer er genetisk stabile tumorer med mutationer i forskellige gener som KRAS, BRAF, PTEN og beta-catenin.

Type II tumorer er hurtigt voksende tumorer, der som regel er disseminerede på diagnosetidspunktet. Disse tumorer er ikke associerede med de samme forstadier som type I tumorerne. High-grade serøse adenokarcinomer (HGSC), udifferentierede karcinomer samt karcinosarkomer er inkluderet i gruppen af type II tumorer og er karakteriserede ved at være genetisk instabile tumorer, som ofte har p53 mutationer og kan have tab af BRCA1/2 funktion [2-4].

8.3. Gradering

Serøse adenokarcinomer skal fremover inddeles i high-grade serøse adenokarcinomer (HGSC) og low-grade serøse adenokarcinomer (LGSC). HGSC svarer til, hvad man tidligere klassificerede som grad 2 eller grad 3 serøst adenokarcinom, mens LGSC svarer til grad 1 serøst adenokarcinom. Det tidligere anvendte graderingssystem, Silverbergs gradering, udgår.

Endometrioide adenokarcinomer graderes på samme vis som endometrioide karcinomer udgået fra endometriet, idet der på basis af vækstmåde og nukleær atypi, angives grad 1, 2 eller 3

(<http://dgcg.dk/index.php/guidelines/corpuscancer>)

Clear cell adenokarcinomer og udifferentierede karcinomer er per definition højmaligne og graderes derfor ikke.

WHO angiver ikke et specifikt graderingssystem for de mucinøse eller seromucinøse adenokarcinomer. Langt de fleste er højt differentierede. DGCG anbefaler, at disse tumorer graderes på samme vis som de endometrioid adenokarcinomer [1].

8.4 Serøse tumorer

High-grade serøst adenokarcinom (HGSC) er langt den hyppigste karcinomtype og diagnosticeres ofte først i et avanceret stadium (næsten 80 %). Serøst ovarieadenokarcinom har tidligere været opfattet som primært udgået fra ovariets overfladeepitel, men på trods af betydelig forskning på området gennem de sidste 30 år, er det ikke lykkedes at lokalisere veldefinerede forstadier til HGSC, hverken i ovariet eller peritoneum. Hos kvinder med BRCA-mutation, som fik foretaget profylaktisk, bilateral salpingo-oophorectomi, fandt man imidlertid øget forekomst af karakteristiske pre-neoplastiske forandringer lokaliseret til tuba uterina, specielt sv.t. fimbriae, kendt som high-grade serøs tubar intraepitelt karcinom, såkaldt STIC læsion [5]. Nyere studier indikerer, at HGSC enten udvikles fra STIC eller fra epiteliale inklusionscyster lokaliseret i ovariet eller peritoneum, hidrørende fra tidligere implanteret tubaepitel. I begge tilfælde er de primære epiteliale forandringer udgået fra tubaepitelet, med sekundær involvering af ovariet eller peritoneum [4, 6].

I praksis er det tit vanskeligt at lokalisere det primære udgangspunkt for HGSC på grund af den ofte udbredte tumorvækst i avanceret stadium, inddragende såvel ovarier, peritoneum og evt. tuba uterina. Selvom en stor del af HGSC måske ikke opstår i selve ovariet og termen "ovariekarcinom" ikke nødvendigvis er patogenetisk korrekt, er ét eller oftest begge ovarier som hovedregel næsten altid involveret. Set i lyset af den forholdsvis sjældne forekomst af HGSC associeret med store tumormasser i selve tuba uterina, gør det mindre sandsynligt at alle HGSC udelukkende udgår herfra, men derimod snarere skal opfattes som forandringer udgået fra müllersk-derivert væv. FIGO-komiteen har som følge heraf besluttet at stadietklassifikationen for ovariel, tubar og peritoneal cancer skal vurderes samlet med udpegning af et primært udgangspunkt, når dette er muligt [1, 7].

I den tidligere retningslinje fra 2012

(http://dgcg.dk/images/retningslinier/Retningslinier_ovariecancer_april_2014.pdf)

var tuba cancer defineret ud fra Haines & Taylor kriterierne, således at størstedelen af tumormassen skulle være lokaliseret i tuba, mens ovarier skulle have ingen eller mindre tumormasse end i tuba, og tumor skulle udgå fra tubaepitelet. Men med den dualistiske model, hvor man indikerer, at tuba er primært udgangspunkt for de fleste high-grade serøse adenokarcinomer (HGSC) enten via high-grade serøs intraepitelt karcinom (STIC læsioner) eller via implanteret tubart epitel i ovariet eller peritoneum [7], vil denne definition ændre sig og medføre en voldsom stigende incidens i antallet af tuba adenokarcinomer. Da den nye FIGO klassifikation ikke klart definerer, hvorledes det primære udgangspunkt skal defineres, foreslår N. Singh et al følgende klassificering af det primære udgangspunkt som følger [8]:

Faktaboks

Tilfælde med STIC og/eller HGSC i tuba uterina = Primær tuba adenokarcinom

Tilfælde hvor hele tuba uterina eller kun fimbria er inkorporeret i én stor adnex tumor = Primær tuba adenokarcinom

Tilfælde med ovarie tumor men uden involvering af mucosa i tuba uterina = Primær ovarie adenokarcinom

Tilfælde med ingen eller minimal tumorinvolvering af ovariets overflade, og tuba uterina uden STIC eller mucosainvolvering = Primært peritonealt adenokarcinom

DGCG's Ovariecancergruppe finder, at en mere ensrettet registrering af primære udgangspunkt af tuba-, ovarie- og peritonealcancer er nødvendig, og anbefaler derfor, at man følger ovenstående klassifikation udarbejdet af N. Singh et al.. Ved ændring af klassifikationen af udgangspunktet vil tuba HGSC udgøre ca. 80 % af alle non-uterine HGSC (8).

I forbindelse med SNOMED kodning anvendes moderator Æ-koder med angivelse af *Udgangspunkt i henholdsvis peritoneum, tuba uterina eller ovarie* ([se bilag 5 for kodevejledning](#)).

STIC

Serøst tubar intraepitelt carcinom (STIC) er karakteriseret histologisk ved en kombination af abnorm epitelial stratifikation, pleomorfi, irregulær luminal overflade, manglende kohæsion, tufting, tab af cilier, forstørrede kerner, øget kernecytoplasma ratio, ujævn kromatin struktur, prominente nukleoler og mitoser. Foruden disse morfologiske forandringer kræves at kernerne tillige udviser diffus og kraftig positiv reaktion for p53 (> 75 %) eller null-type reaktion/blank negativ reaktion, idet begge ekspressionsmønstre korrelerer med en TP53 mutation. Ki 67 index skal være > 10 % [3, 6]. Den immunhistokemiske undersøgelse anbefales udført i tilfælde, hvor der ikke er samtidig invasiv neoplasie [3, 8].

8.5. Tumortyper og mikroskopisk procedure

High-grade serøst adenokarcinom

Den hyppigste maligne tumortype i ovariet, tuba og peritoneum er high-grade serøst adenokarcinom. I ovariet optræder tumor oftest bilateralt.

Histologisk er tumor opbygget af komplekse, papillære strukturer og solidt tumorvæv med udtalt cellulær atypi. Glandulært, labyrintlignende og kribiformt vækstmønster samt områder med tufting ses hyppigt. Kernerne er store, hyperkromatiske og pleomorfe og ofte ses bizarre eller multinukleære former. Mitoser, inkl. abnorme mitoser, er talrige og oftest ses områder med nekrose. I 25 % af tumorerne ses psammomlegemer.

Tumor reagerer positivt for CK7, Ca-125, PAX8, p16 og WT1. Farvning for p53 viser hyppigst aberrant ekspression (kraftig diffus kernefarvning i >75 % af tumorcellerne (missense mutation), men fuldstændig manglende farvning (nonsense mutation) ses også, idet der i begge tilfælde er tale om en TP53 mutation [9-12].

High-grade serøst adenokarcinom kan imitere flere andre maligne tumortyper, heriblandt clear cell adenokarcinom og lavt-differentieret endometrioidt adenokarcinom. I sådanne tilfælde kan et relevant, immunhistokemisk panel være et nyttigt supplement i den daglige diagnostik (se tabel 8.1.).

I differentieringen mellem serøst adenokarcinom og mesoteliom kan anvendes immunhistokemisk undersøgelse med et panel af antistoffer, eksempelvis som anført i tabel 8.2. Med hensyn til anbefalede antistofkloner og immunhistokemisk metode henvises til www.nordiqc.org

Low-grade serøst adenokarcinom

Denne tumortype er ofte bilateral og udgør ca. 5 % af de serøse karcinomer. Tumor er karakteriseret ved flere forskellige vækstmønstre, heriblandt infiltrativt voksende, enkeltlejrede celler eller små, irregulære celleøer, mikropapillært og mere sjældent, makropapillært vækstmønster. Ofte er low-grade serøst adenokarcinom associeret med serøs borderline tumor. Tumorcellerne fremtræder langt mere ensartede i forhold til HGSC og der er kun let til moderat nukleær atypi og få mitoser (<2-3 mitoser pr. 10 HPF). Nekrose ses stort set næsten aldrig.

I tilfælde hvor differentiering mellem LGSC og HGSC er problematisk, anbefales farvning for p16 (evt. som dobbeltfarvning med ki-67) og p53, da en positiv reaktion i p16 samt en aberrant p53 ekspression (foreneligt med muteret TP53) taler for HGSC [1].

Mucinøst adenokarcinom

Mucinøse adenokarcinomer udgør 3-4 % af de primære ovarielle karcinomer og er næsten altid store, uni-laterale (95 %) og stadium I. Ved disse tumorer ses ofte et kontinuum af arkitektoniske forandringer af gastrointestinal-type celler, som inkluderer spektret fra benigne - og borderlineforandringer til reelt adenokarcinom. Mucinøst adenokarcinom kan optræde med to

forskellige vækstmønstre. Det hyppigste vækstmønster er karakteriseret ved konfluerende, komplekst forgrenede kirtler med sparsomt interglandulært stroma og repræsenterer det mucinøse adenokarcinom med konfluerende eller ekspansilt vækstmønster. Det knapt så hyppige infiltrative vækstmønster, er karakteriseret ved irregulære kirtler, celleøer og enkeltliggende celler med maligne cytologiske kendetegn, som vokser tydeligt invasivt, ofte med desmoplasisk stromareaktion. Sidstnævnte infiltrative tumortype har klinisk en mere aggressiv opførsel i forhold til den langt hyppigere ekspansile type. Ved SNOMED kodning angives efter kodning for tumortype og grad, en moderator Æ-kode for henholdsvis ekspansilt og/eller infiltrativt vækstmønster.

Et egentligt graderingssystem for mucinøse adenokarcinomer er ikke anført i WHO 2014, men DGCG's ovariecancer gruppe anbefaler at der anvendes samme gradering som ved de [endometrioide adenokarcinomer](#).

Mucinøse karcinomer er karakteriserede ved diffus ekspresion i CK7, mens CK20 ofte har mere variabel ekspresion og som oftest mindre udbredt end CK7. CDX2 er næsten altid positiv, med lidt varierende ekspresion, mens østrogen- og progesteron receptor og PAX8 er negative [11].

Fund af bilateral mucinøs tumor, lille tumorstørrelse, multinodulært vækstmønster, tumorinvolvering af overfladen, karinvasion, fund af rigeligt extracellulært mucin (pseudomyxoma ovarii) samt fund af extraovarielt lokaliseret tumorvæv, favoriserer metastase frem for primær ovariel tumor. De fleste af disse udgår fra kolon, appendix, pancreas eller galdeveje.

Såfremt der er tale om metastase fra colon/rektum ses hyppigst CK7-/CK20+, CEA+, MUC2+, CDX2+/CAD17+ samt PAX8-, CA125- og ER -. M.h.t. CK 20, CEA, MUC 2 og CDX2 er der tale om en mere kvantitativ end kvalitativ forskel med mere udbredt positiv reaktion ved adenokarcinom fra colon/rektum. Det skal bemærkes, at CK 7 ofte er positiv i adenokarcinomer fra appendix og rektum. Metastatisk adenokarcinom fra pancreas/galdegange har immunhistokemisk mange fællestræk med primært ovarielt mucinøst adenokarcinom. Tab af SMAD4, total negativ reaktion for CDX2, MUC 2 eller CK20 taler for pankreas/galdegangs adenokarciom. Manglende ekspresion af SMAD4 ses i ca. 50 % af pancreas/galdegang adenokarcinomer og er meget specifik for disse neoplasier. Knap 40 % af pancreas adenokarcinomer har positiv reaktion for GATA3, hvilket ikke ses i mucinøse ovariekarcinomer [13, 14].

Endometrioidt adenokarcinom

Disse tumorer udgør 10-15 % af de ovarielle karcinomer og er i 42 % af tilfældene associeret til endometriose i ovariet eller andetsteds i pelvis. Det klassiske endometrioide adenokarcinom er opbygget af kirtler beliggende ryg mod ryg i konfluerende, kribriforme eller villoglandulære proliferationer. Der kan være overgang til solidt voksende tumorvæv. Mere sjældent ses tumor med destruktivt vækstmønster, karakteriseret ved oplagt stromal invasion af kirtler, små celleøer og enkeltlejrede celler.

Epitelet er af endometrioid, ikke-mucin producerende type. Ofte ses nekrose og blødning.

Der findes varianter af det endometrioide adenokarcinom, hvor det hyppigste er endometrioidt adenokarcinom med planocellulær uddifferentiering. Små foci med mucinøs uddifferentiering ses i mange tilfælde. Af sjældnere varianter kan nævnes endometrioidt adenokarcinom af sekretorisk, oxyfil eller sex cord-stromal type.

Endometrioide adenokarcinomer graderes på samme måde som endometrioide adenokarcinomer udgået fra endometriet.

Tumorene er typisk positive for CK7, EMA, PAX8 og østrogen - og progesteron receptor. WT1 er negativ og P16 er oftest pletvis positiv. P53 er typisk med pletvis/wild type reaktion i de højt til middelhøjt differentierede tumorer [1, 12].

Planocellulær differentiering ses i 30-50 % af tilfældene og kan imitere områder med solid, lavt differentieret tumorkomponent, specielt ved immatur planocellulær differentiering. Et immunhistokemisk panel, bestående af østrogen- og progesteronreceptor, p63, p40, CDX2 og CD10, kan være til støtte i differentieringen.

En kombination af endometrioidt adenokarcinom og clear cell adenokarcinom ses i visse tilfælde, eftersom begge tumortyper er associerede med endometriose [15].

10-15 % af kvinder med ovariealt endometrioidt adenokarcinom har samtidig endometriekarcinom, og da sidstnævnte næsten altid er af endometrioid type, er det vigtigt at differentiere ovariekarinomet overfor metastase (http://dgcg.dk/images/retningslinier/Corpuscancer/Endometriecancer_2010-ian.pdf).

Clear cell adenokarcinom

Clear cell adenokarcinomet er associeret med endometriose i 50-70 % af tilfældene.

Tumor er typisk unilateral og ofte ses flere forskellige vækstmønstre i samme tumor. Tumorcellerne varierer fra polygonale eller kubiske til nærmest affladede. Cytoplasmaet er klart eller, mindre hyppigt, eosinofilt (oxyfil variant) og ind imellem ganske rigeligt. De fleste tumorer indeholder celler med atypiske, hyperkromatiske kerner – såkaldte hobnail celler. Stromaet fremtræder ofte hyaliniseret, specielt i de papillære formationer. De fleste clear cell adenokarcinomer har relativt lav mitose forekomst.

Tumor er typisk positiv for CK7 og EMA, men negativ for østrogen- og progesteron receptor. Clear cell adenokarcinomet kan være vanskeligt at adskille fra det serøse adenokarcinom. I modsætning til det serøse adenokarcinom vil clear cell adenokarcinomet typisk være pletvis positiv (wild type reaktion) for p53. Desuden negativ for WT1 og PR og i de fleste tilfælde også for ER. HNF-1B og Napsin A er hyppigst udbredt positive og er nyttige markører i differentialdiagnostisk øjemed, specielt overfor endometrioidt adenokarcinom, HGSC samt serøse borderline tumorer [1, 16]. Metastase fra renalcellekarcinom kan imitere primært ovariealt clear cell adenokarcinom. Tilstanden, som er yderst sjælden, præsenterer sig oftest som en stor, unilateral tumor. Mikroskopisk vil metastasen være kendetegnet ved et markant sinusoidal vaskulært mønster, mere ensartet celle- og vækstmønster uden hobnail celler eller hyaliniserede papiller og uden intraluminalt slim. Renalcellekarcinom og ovariealt clear cell adenokarcinom er begge kendetegnet ved positiv reaktion for PAX 8 og HNF-1B. Renalcellekarcinomet er typisk positiv for vimentin og CD10 og negativ for CK7 og CA-125.

Malign Brenner tumor

Et ovariealt karcinom af transitional celle type, imiterende et invasivt urotheliale karcinom. Sjældent, kan tumor være af planocellulær type. Begge typer er associeret med benign- eller borderline Brenner tumor. Sjælden tumor, som udtrykker positiv reaktion i CK7, p63 og GATA3 og negativ reaktion for WT1 [1].

Seromucinøst adenokarcinom

Sjælden karcinomtype opbygget primært af serøst og mucinøst, endocervikalt epithel. Foci med clear celler og områder med endometrioid og planocellulær uddifferentiering ses. Disse tumorer eksprimerer typisk følgende immunprofil: CK7+/CK20-/CDX2-. De er som hovedregel positive for østrogen – og progesteronreceptor, men negative for WT-1 [1, 17].

Uddifferentieret karcinom

Sjælden, malign og særdeles aggressiv epitelial tumor med manglende uddifferentiering af nogen form for Müllerisk celle type [1, 10].

Karcinosarkom

Karcinosarkomet er den hyppigste af de blandede epiteliale og mesenkymale tumorer, og udgør ca. 2 % af alle ovariecancertilfælde. Over 80 % er i stadium III eller IV. Symptomatologi og spredningsmønster er som ved ren epitelial ovariecancer. Tumorerne er store, overvejende unilaterale. Karcinosarkomet er en bifasisk tumor, hvor karcinom og sarkom er intimt relateret til hinanden. Den epiteliale komponent er oftest high-grade serøs adenokarcinom, men andre histologiske typer kan ses. Den sarkomatøse komponent kan være homolog, dvs. repræsenterende celletyper, der normalt findes i ovariet (stromalt sarkom, fibrosarkom, malignt fibrøst histiocytom, leiomyosarkom) eller heterolog, dvs. repræsenterende celletyper, der ikke normalt ses i ovariet (hyppigst rhabdomyosarkom, kondrosarkom mens osteogent sarkom, lioposarkom eller angiosarkom

sjældent ses). Hovedparten er af heterolog type. Påvisning af de forskellige tumorkomponenter kan i nogle tilfælde kræve immunhistologiske undersøgelser.

Metastaser kan indeholde en kombination af epiteliale og mesenchymale komponenter, men der ses også metastaser, der kun indeholder karcinom - eller sarkomkomponent. Spredningsmønsteret er som ved ovarielle adenokarcinomer.

Ved SNOMED kodning angives med moderator Æ-kode, hvorvidt karcinosarkomet er af homolog eller heterolog type.

Adenosarkom

Sjælden bifasisk tumor, som oftest er unilateral. Den består af en malign mesenchymal evt. heterolog komponent, og en benign til atypisk epitelial komponent, som ofte ses i et phyllodes lignende arrangement. Den maligne stromale komponent er typisk low-grade endometrioidt stromasarkom med positiv reaktion for CD10, ER og PR. Disse reaktioner mistes ofte såfremt der er tale om high-grade stromal komponent.

Endometrioidt low-grade (LGESS) og high-grade stromalt sarkom (HGESS)

Sjældne mesenchymale tumorer, som kan udvikles fra endometriose foci i ovariet. Hos godt 1/3 af patienterne findes forudgående, synkront eller efterfølgende uterint endometrioidt stromalt sarkom og en del tilfælde tolket som primært ovarie ESS kan meget vel være metastatiske læsioner. Tumor kan være uni - eller bilateral.

LGESS er en infiltrativt voksende tumor bestående af ensartede, mindre celler, der ligner et normalt prolifererende endometriestroma. Ofte ses talrige små arterioler omkring hvilke tumorcellerne anordner sig i et hvirvlet arrangement. Der kan ses enkelte benigne endometriekirtler.

HGESS viser stedvis tegn på endometriel stroma differentiering, men udviser high-grade cytologisk atypi og høj mitotisk aktivitet.

Typiske immunprofiler

Ovariekarcinomers immunfænotype varierer i henhold til grad og tumortype, som det fremgår af nedenstående tabeller. Morfologisk kan HGSC imitere endometrioidt – eller clear cell karcinom og visa versa. Reelle blandingstumorer er dog ret sjældne.

Sondringen mellem HGSC og LGSC volder sjældent problemer og kan som oftest diagnosticeres alene på morfologien.

Ved mucinøse tumorer, hvor primære udgangspunkt er uklart anbefales et supplerende immunpanel, se under mucinøst adenokarcinom.

Tabel 8.1: Immunfænotype af ovarie/tuba og peritoneale karcinomer i typiske tilfælde

	WT1	p53	ER	p16	Kommentarer/andre markører
High-grade serøst AK	+	+	+/-	+/-	Se reaktionsmønster side 3
Low-grade serøst AK	+	-	+	-	
Endometrioidt AK, grad 1 og 2	-	-	+/-	-/+ *	* fokal/ pletvis
Endometrioidt AK, grad 3	-/+	-/+	-/+	-/+ *	* pletvis
Clear cell AK	-	-/+	-/+	-	Napsin A +/- HNF-1B +/-
Mucinøst AK	-	-/+	-	-/+ *	* pletvis

Tabelforklaring: AK = adenokarcinom. * = se kommentarfelt

+ > 90 % af tumorer er positive

+/- 50 - 90 % af tumorer er positive

-/+ 10 - 50 % af tumorer er positive

- < 10 % af tumorer er positive

Tabel 8.2: Immunpanel til differentiering mellem serøst adenokarcinom og malignt mesotheliom

	CALR	EpCAM	PAX8	ER
Serøst adenokarcinom	+/-	+	+	+/-
Malignt mesotheliom	+	-(+)	-(+)	-

CALR: calretinin EpCAM: Epithelial cellular adhesion molecule ER: estrogen receptor. - mere end 90 % af tumorerne negative; +/- 50-90 % af tumorerne negative; + mere end 90 % af tumorerne positive; +/- 50-90 % af tumorerne.

Faktaboks
Histologiske typer: • STIC • High-grade serøst adenokarcinom • Low-grade serøst adenokarcinom • Endometrioidt adenokarcinom • Clear cell adenokarcinom • Mucinøst adenokarcinom • Karcinosarkom • Andre sjældne
Serøst adenokarcinom inddeles i high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) og low-grade serøst adenokarcinom (LGSC) Endometrioidt og mucinøst adenokarcinom graderes på samme måde som endometrioidt adenokarcinom udgået fra endometriet Clear cell adenokarcinom, udifferentieret karcinom og karcinosarkom er alle højmaligne tumorer og graderes derfor ikke
I mange tilfælde er det nødvendigt at verificere tumortypen ved immunhistokemisk undersøgelse

Peritoneal skyllevæske eller ascitesvæske

Såfremt der kun er modtaget udstrykningspræparater inklusiv bundfald, men intet operationspræparat, anbefales supplerende immunhistokemisk undersøgelse på det indstøbte bundfald/koagel, med henblik på verifikation af korrekt tumortype samt primære udgangspunkt. Det skal bemærkes, at der ikke kan skelnes mellem low grade serøs adenokarcinom og serøs borderline tumor, hverken morfologisk eller ved immunhistokemisk undersøgelse.

Lymfeknuder

Til dato findes ikke histologiske minimumskrav, der definerer en lymfeknude [18]. 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, hvornår 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 [18], at et lymfoidt aggregat på >1mm kan opfattes som en lymfeknude, på trods af manglende kapsel, sinusgange eller kimcentre. Påvisning af en lymfeknudekapsel kan vanskeliggøres af delvis fedtomdannelse med kun delvis repræsentation af kapslen, eller hvor det lymfoide væv ses reduceret til en smal, perifert lokaliseret vævsbræmme. Dette kan medføre fejltolkninger, hvorfor der som minimumskrav må anbefales forekomst af sinusgange, mens kapseltilstedeværelse ikke er et obligat krav [19].

Mikroskopisk undersøgelse af lymfeknuder

Det totale antal lymfeknuder beskrives. Herefter beskrives antallet af lymfeknudemetastaser, samt om største lymfeknudemetastase er over eller under 10 mm.

Tarmresektat

Ved metastatisk spredning eller direkte indvækst i tarmen, beskrives hvorvidt tumorvæksten blot findes svarende til tarmens overflade/serosa og tunica muskularis eller om der også er indvækst i tunica mucosa. Dette er en vigtig mikroskopisk parameter, da indvækst i tunica mucosa svarer til FIGO IVB, mens indvækst begrænset til tunica muscularis kun svarer til FIGO III.

Milt

Ved metastase til milten, bør mikroskopibeskrivelsen indeholde oplysninger om hvorvidt der er tale om reel tumorinfiltration i miltparenkymet (og ikke blot i miltkapslen), hvilket svarer til FIGO IVB.

Diafragma

Ved biopsi fra diafragma skal anføres, hvorvidt der er indvækst i strøg af muskulatur, idet dette svarer til FIGO IVB [20].

8.6 Borderline tumorer

Klassifikation

Borderline tumorerne ses langt overvejende i ovarierne, men i meget sjældne tilfælde i peritoneum eller tuba uterina. Disse tumorer, som er karakteriserede ved atypisk epitel proliferation men uden destruktiv stromal invasion, klassificeres jævnfør WHO efter histologisk type [1]. Langt de hyppigste er af serøs eller mucinøs type og de øvrige er sjældne. Den tidlige klassificerede endocervikale type af mucinøs borderline tumor, henregnes i WHO klassifikationen af 2014 til en ny subtype, benævnt seromucinøs tumor [1]. Mucinøse borderline tumorer er således nu alle af gastro-intestinal type og alle vurderes at være FIGO stadium I [1].

For at adskille benigne adenomer fra borderline tumorer kræves, at borderline forandringerne er til stede i $\geq 10\%$ af de epiteliale celler i repræsentativt udtaget væv [1]. Ved fund af intraepitelt karcinom (IEK) klassificeres tumor dog som borderline læsion med IEK uanset udbredning af forandringen.

Intraepitelt karcinom (IEK) i ovarietumorerne er først og fremmest blevet anvendt ved mucinøse borderline tumorer. Siden Bethesdamødet i 2003 har førende gynækopatologer været enige om, at IEK alene anvendes, såfremt der er tale om svær (grad 3) cellulær atypi, og dette kriterium anvendes nu også i WHO klassifikationen [1, 21]. I de fleste opgørelser synes disse tumorer at opføre sig som borderline tumorer.

IEK kan også anvendes ved andre typer af ikke-serøse borderline tumorer, men de diagnostiske kriterier har ikke været præcist definerede.

Ved fund af IEK karcinom er det vigtigt, at der udtages mange snit for at udelukke forekomsten af karcinom.

IEK kodes med SNOMED – koden for adenokarcinom in situ.

Vækstmønster

I adskillige år har der været diskussion af, hvorvidt serøse borderline tumorer med mikropapillært (MP) og/eller kribriformt vækstmønster adskiller sig fra typiske serøse borderline tumorer ved at

have en dårligere prognose, overvejende i kraft af hyppigere forekomst af invasive implants [22]. I senere studier, som ikke er baseret på konsultationstilfælde, kunne man ikke påvise en signifikant øget hyppighed af invasive implants ved mikropapillær/kribriform serøs tumor sammenlignet med typiske serøse borderline tumorer [23]. I et dansk, retrospektivt studium med 81 tilfælde af serøs borderline tumor med MP, fandtes disse oftere i avanceret stadium og signifikant oftere med invasive implants, end hos patienter med serøs borderline tumorer af vanlig type [24].

I flere studier påpeges, at et MP vækstmønster ikke er en uafhængig prognostisk faktor, når der korrigeres for typen af peritoneale implants [25]. WHO 2014 lægger vægt på at det alene er serøse borderline tumorer, med et konfluerende område med MP vækstmønster på mindst 5 mm og moderat kerneatypi, der skal klassificeres som serøs borderline tumor med MP vækst. I WHO 2014 klassificeres disse også som non-invasive low-grade serøse karcinomer [1].

I DGCG vil vi fortsat klassificere disse tumorer som serøse borderline tumorer men med tillægskode for MP.

Selvom serøse borderline tumorer med eller uden MP vækstmønster kan være en progredierende og eventuelt dødelig sygdom, er risikoen for dette dog væsentlig lavere end for low-grade serøse adenokarcinomer (LGSC) i samme stadium. I ca. 50 % af serøse borderline tumorer ses mutation i enten KRAS eller BRAF. Tilsvarende genetisk profil ses i LGSC, og ca. 5 % af kvinder med serøs borderline tumor progredierer til low-grade serøst adenokarcinom, og serøs borderline tumor er således et forstadium til LGSC [1].

Borderline tumorer, hvor man finder mikroinvasion (et eller flere foci med maksimal diameter på 5 mm) opfører sig klinisk som andre borderline tumorer og klassificeres som sådanne.

For yderligere afklaring af om vækstmønster i form af MP og/eller mikroinvasion kan have en mulig prognostisk betydning, er det vigtigt at disse to parametre registreres ved SNOMED kodning.

Invasive implants

Implants krytter sig primært til de serøse borderline tumorer. Implants opdeles i ikke-invasive og invasive, hvor patienter med serøse borderline tumorer med invasive implants i de fleste stadier har en højere risiko for recidiv af sygdommen og/eller død end patienter med non-invasive implants. Tidligere WHO klassifikationer krævede invasion af underliggende normalt væv for at klassificere et implant som invasivt. Ved små og/eller overfladiske biopsier vil krav om underliggende normalt væv langt fra altid være opfyldt, og dette er en af flere grunde til, at opdeling i non-invasive og invasive implants kan være overordentlig vanskelig. I 2001 publicerede Bell og medarbejdere [26] en artikel, hvor mikropapillær opbygning og solide epiteløer omgivet af spaltrum blev inddraget i vurderingen. Forfatterne fremfører, at man ved hjælp af disse to forandringer kan identificere tumorer med dårligere prognose, og dermed repræsenterer implants af invasiv type. I den seneste WHO klassifikation har man valgt at inkludere Bells kriterier, og DGCG anbefaler som i sin tidligere retningslinie fra 2012, at følge Bell's kriterier for implants af invasiv type.

Autoimplantation er implants i ovarium sæde for serøs borderline tumor. Langt oftest ses disse implants svarende til overfladen af ovariet, men kan også forekomme i intracystiske papiller. I en opgørelse [27] af 30 tilfælde af autoimplantation ved serøs borderline tumor fandtes ekstraovarielle implants hos 28 patienter. Morfologisk svarer autoimplants til non-invasive desmoplastiske implants. Det er væsentligt at adskille autoimplants fra regelret strømt infiltrerende karcinom [27].

Borderline i lymfeknuder

Med hensyn til lymfeknudeinvolvering ved serøs borderline tumorer har de fleste studier vist, at dette ikke har en selvstændig prognostisk betydning, og ikke har indflydelse på totaloverlevelsen.

Lymfeknudeinvolvering er påvist i op til 42 % af kvinder med serøse borderline tumorer [28] og er oftest associerede med peritoneale implants. Oftest ses affektion af paraaortale og pelvine lymfeknuder, men i sjældne tilfælde ses supradiafragmatisk sygdom, f.eks. i lymfeknuder på hals eller aksil. Ofte ses lymfeknudeinvolvering som epiteliale læsioner lignende de, som ses ved mikroinvasion i ovarierne, dvs. eosinofile celler – enkeltliggende eller i grupper; kirtler som også ofte består af eosinofile celler eller simple og ikke-kompleks forgrenende papiller. De eosinofile celler ved

lymfeknudeinvolvering har en signifikant lavere ekspression af ER, PR og WT1 og med relativt lavt Ki67 index, hvilket muligt kan være forklaring på at forekomst af borderlinelæsion i lymfeknuder er uden prognostisk betydning [29].

Kvinder med serøse ovarielle borderline tumorer har langt oftere end kvinder med andre maligne gynækologiske sygdomme endosalpingiose i såvel peritoneum som i pelvine/paraaortale lymfeknuder (ca. 30 %) [30]. Forekomst af endosalpingiose alene skal ikke medføre up-staging. Med den hyppige forekomst af endosalpingiose i lymfeknuderne hos disse kvinder, formodes nogle af borderline læsionerne i lymfeknuder at udgå fra sådanne endosalpingiosefoci, og hos kvinder med serøse borderline tumorer er endosalpingiose i lymfeknuder påvist signifikant hyppigere (66 %) hos patienter med borderlinelæsioner i lymfeknuder end hos kvinder uden tegn på spredning (14 %) [30]. I de fleste tilfælde skønnes borderline læsioner i lymfeknuder at repræsentere spredning fra ovarietumor. Et studium fra 2006 [28] har vist, at forekomst af nodulære aggregater > 1mm af epiteliale celler giver en signifikant nedsat sygdomsfri overlevelse sammenlignet med andre vækstmønstre af lymfeknudeinvolvering. Der fandtes ikke nogen signifikant nedsat total overlevelse. Disse nodulære ansamlinger i lymfeknuderne var imidlertid associerede med samtidig forekomst af mikropapillære formationer og desmoplastisk stromal reaktion svarende til hvad der ses ved LGS C.

Lymfeknuder kan være sæde for recidiv og kan være første og/eller eneste sted med transformation til LGSC [31].

8.7. Tumortyper af borderline tumorer og mikroskopisk procedure

Borderline tumorer har ikke invasion i stromaet, men udviser en atypisk epitel proliferation kendetegnet ved forekomst af mindst to af følgende forandringer:

- Flerradet epitel
- Epiteliale mikropapiller/tufting – ofte med løstliggende cellegrupper
- Kerneatypi
- Øget mitoseaktivitet (sædvanligvis ingen abnorme mitoser)

Ovenstående forandringer er til stede i ≥ 10 % af epitelcellerne i repræsentativt udtaget væv.

Serøs borderline tumor

Serøse borderline tumorer er bilaterale hos ca. 30 % . Tumorerne er oftest delvis cystiske og solide, med evt. overgang til adenofibrom. Typisk ses endofytiske papillære formationer i cyster, som ofte har et mere slimet indhold. Ofte ses ekskrescencer svt. overfladen, og i sjældne tilfælde er der alene tale om serøst overfladepapillom, borderline.

Serøse borderline tumorer udviser immunhistokemisk normal wild-type reaktion for P53 og ingen eller kun pletvis positiv reaktion for P16 [1].

Tumorerne ses næsten alle med diffus positiv reaktion for WT1, ER og PR, men mikroinvasive foci af celler med eosinofilt cytoplasma er ofte uden reaktion for WT1, ER og PR og udviser et lavt Ki 67 index [29].

Mikropapillær serøs borderline tumor

Mikropapillær serøs borderline tumor benævnes i WHO 2014 også som non-invasivt low-grade serøst karcinom. Det er en tumor med små, ensartede trådede papiller (længde mindst 5 gange bredde) med minimalt eller intet stroma strålende ud fra en større fibrøs, ødematøs eller myxoid stilk eller direkte fra cystevæg. Evt. ses dannelse af kribiformt mønster. Cellerne er kubiske til polygonale uden cillier og med moderat kerneatypi, med en høj kerne-/cytoplasma ratio og ofte med små, men tydelige nukleoler.

Forandringerne involverer mindst et sammenhængende område målende ≥ 5 mm i største diameter.

Mucinøs borderline tumor

Mucinøse borderline tumorer er næsten altid unilaterale og ofte store (gennemsnitlig 21,5 cm). Disse tumorer vurderes i dag alle som værende i FIGO stadium I, og såfremt man finder spredning til peritoneum eller lymfeknude, menes det at skyldes regelret metastase fra et ikke-diagnosticeret invasivt mucinøst adenokarcinom [1].

Forekomst af pseudomyxoma peritonei, ofte med udtalt spredning til en eller begge ovarier, skyldes stort set altid low-grade mucinøs neoplasi i appendix, men kan i sjældne tilfælde ses ved mucinøse tumorer udviklet i ovariealt teratom.

Mikroskopisk ses mucinøse borderline tumorer med let til moderat cellulær atypi i et gastrointestinalt, mucinholdigt epitel. Den atypiske epitel proliferation skal være til stede i mere end 10 % af cellerne, og store dele af tumor udklædes sædvanligvis af et benignt udseende mucinøst epitel.

Mucinøs borderline tumor med intraepitelialt karcinom er tumorer, hvor der er fokale områder med svær kerneatypi.

Immunhistokemisk ses diffus positiv reaktion for CK 7 og MUC 5, og fokal positiv reaktion for CK 20 og MUC2. CDX2 og CAD17 er også fokal positiv, men udbredningen kan være meget varierende, men dog generelt mere udbredt end CK20.

Seromucinøs borderline tumor

Er en non-invasiv, prolifererende tumor bestående af mere end én celletype – oftest mucinøst, endocervikalt og serøst epitel, men kan også bestå af endometrioidt og sjældnere clear celle, transicionalcelle eller skvamøst epitel. Tidligere blev disse tumorer opfattet som en endocervikal subtype af mucinøse borderline tumorer. Seromucinøse borderline tumorer er langt hyppigere end seromucinøse karcinomer.

Seromucinøse borderline tumorer er oftest 8-10 cm store og ca. 40 % er bilaterale. De fleste patienter har oftest stadium I sygdom, men implants og/eller lymfeknude involvering kan ses.

Ca. 1/3 af tumorerne er associerede med endometriose.

Immunhistokemisk er tumorerne diffust positive for CK 7 og sædvanligvis uden reaktion for CK20 og CDX2. ER og PR er positive. Reaktion for WT1 er varierende.

Endometrioid borderline tumor

Adenofibromatøs eller cystisk tumor med glandulær proliferation med let eller moderat cellulær atypi analog til atypisk endometrie hyperplasi. Ofte ses planocellulær uddifferentiering. Evt. kan ses små foci med svær cellulær atypi sv.t. adenokarcinoma in situ.

Clear cell borderline tumor

Er clear cell adenofibromer hvor epitelcellerne udviser atypi, men er uden stromal invasion.

Borderline Brenner Tumor

Er en ikke- invasiv Brenner tumor, som udviser mere udtalt cellulær proliferation sv.t til low-grade urotelial neoplasi. Mucinøs metaplasi ses ofte. Foci med high-grade cellulær atypi kan ses i sjældne tilfælde.

Immunhistokemisk ses cellerne ofte med diffus positiv reaktion for GATA 3 og p63. WT1 er negativ.

Mikroinvasion

Borderlinetumorer med mikroinvasion er karakteriseret ved følgende morfologi:

- Ét eller flere foci – celleøer, simple og ikke-komplekst forgrenede papiller og/eller kirtler i stromaet under basalcellemembranen, < 5 mm i største udbredning.

- Enkeltliggende epitelceller, ved serøse tumorer ofte med rigeligt eosinofilt cytoplasma eller små grupper, ofte med omgivende spaltedannelse.
- Intet eller minimalt stromalt og inflammatorisk respons.
- +/- karinvasion.
- +/- psammomlegemer.

Mikroinvasion kan ses ved serøse, mucinøse, endometrioide og seromucinøse borderline tumorer. Immunhistokemiske undersøgelser ved specielt serøse, men også seromucinøse borderline tumorer kunne i kraft af lavere Ki67 index og ændret immunprofil (se ovenfor under serøse) tyde på, at mikroinvasion ikke er en "ægte" invasion, og derfor ikke skal regnes som et initialt trin i progression til invasivt low-grade serøst adenokarcinom [29].

Ifølge WHO 2014 foreligger der endnu ikke sufficente data mhp, hvorvidt mikroinvasion har klinisk betydning.

Implants

Non-invasive implants

Epiteliale: exofytiske eller submesoteliale proliferationer af hierakisk forgrenede, papillære strukturer beklædt af epitel med varierende atypi. Ingen stromal reaktion. Ofte psammomlegemer.

Desmoplastiske: lokaliseret sv.t. serosaoverflader eller fibrøse septae mellem fedtlobuli i oment. Kirtler, papillære strukturer, cellegrupper eller enkeltliggende celler. Som regel få epiteliale celler. Domineret af granulationsvæv eller fibrøst bindevæv. +/- psammomlegemer. Ingen destruktion af underliggende væv.

Invasive implants

Kirtler eller papillære strukturer infiltrerende i normalt væv. Løst eller tættere omgivende bindevæv, oftest med sparsom inflammation. Som regel få psammomlegemer.

Tillige inkluderes, jævnfør Bell og medarbejdere, implants som har mikropapillær arkitektur, eller hvor der ses solide epiteliale øer beliggende i hulrum, som invasive implants.

Immunhistokemisk undersøgelse med antistoffer mod calretinin, CD34 og alfa-smooth muscle actin kan være en støtte til at adskille invasive implants fra non-invasive epiteliale implantsimplants [32]. I langt hovedparten af non-invasive epiteliale implants er de epiteliale celleøer omgivet af et lavt lag af calretinin positive mesothelceller og CD34-positive fibrocyter, mens invasive implants altid er negative for calretinin og CD34. Derimod kan man ikke ved immunhistokemisk undersøgelse adskille desmoplastisk implants fra invasive implants, og dermed er en sådan undersøgelse heller ikke en hjælp ved vurdering af autoimplants.

Ifølge WHO 2014 betegnes invasive implants også som low-grade serøst adenokarcinom, men DGCG anbefaler, at diagnosen implants anvendes i forbindelse med serøs ovariel borderline tumor, således at det er muligt at skelne mellem disse og primære peritoneale serøse adenokarcinomer eller metastase fra low-grade ovariealt serøst adenokarcinom.

8.8. Makroskopisk procedure, peroperativt

Såfremt ovariet/adnexet modtages peroperativt til frysesnitsundersøgelse og/eller udtagning af væv til Dansk Cancer Biobank, vurderes og beskrives ovariets overflade- og snitflade, hvorefter der udtages 1-2 relevante snit til frysemikroskopisk undersøgelse. Samtidig udtages evt. væv til Dansk Cancerbiobank, projekter m.m. Herefter lægges fikseringsnit i præparatet og ved behov anvendes fikseringspapir. Fikseres til senere udklæring.

8.9. Makroskopisk procedure, fikseret væv

Makroskopisk undersøgelse og udskæring

Tuba uterina

Udmåling af længde og diameter. Det vurderes hvorvidt fimbria er intakt og med normalt eller abnormt udseende. Beskrivelse af serosaoverfladen.

Ved synlige patologiske processer måles disse i tre dimensioner og beskrives.

Ved ikke synlig tumor

Tuba incl fimbria opskæres efter en modificeret SEE-FIM protokol (Extensively Examining The FIMbriated End of the Fallopian Tube) [33]:

1. Resektionsrand (såfremt kun adnekset er fjernet)
2. Totalindstøbning af fimbria, som længdesnit.
3. Minimum 4 tværsnit af tuba
4. Snit fra evt. forandrede områder, gerne med overgang til makroskopisk normalt væv.

Ved synlig tumor:

1. Resektionsrand af tuba/-e
2. Fimbriae uden makroskopisk tumor opskæres på langs og indstøbes totalt. Ved større tumordannelse udtages dog tværsnit
3. Overgang fra tumor til normal mucosa
4. Repræsentative snit fra tumor som skal inkludere dybeste invasion i væggen, evt. områder med gennemvækst til serosa, evt. ruptur
5. Evt. adhærencer til ovariet eller andre organer – således, at begge organer er repræsenteret i snittet
6. Snit fra normalt udseende tuba.

De udtagne snit skal helst være fuldvægssnit – enten in toto eller efter deling, hvilket skal fremgå af beskrivelsen. Af sidstnævnte skal fremgå, om overfladen er repræsenteret. Punktafmærkninger af overfladen kan anbefales.

Antallet af snit afhænger af tumors størrelse og bør som minimum være 1 snit per cm af tumors maksimale diameter.

Ved profylaktisk operation hos kvinder med familiær disposition til ovarie/tuba cancer og/eller kendt BRCA mutation

Begge tubae og ovarier totalindstøbes, hvis ikke der ses makroskopiske forandringer som tyder på invasiv neoplasie [33].

Udskæring af tuba svarer til udskæring ved ikke synlig tumor.

Ovariet opskæres i tværsnit og totalindstøbes.

Ved fjernelse af tubae i forbindelse med benigne gynækologiske operationer, eksempevis sterilisation

1. Resektionsrand af tuba/e. Kan udelades såfremt uterus er med i operationspræparatet.
2. Tværsnit ca. 1/3 og 2/3 fra resektionsranden.
3. Snit fra evt dilaterede eller stenoserede områder eller andre fokale læsioner (makroskopisk uden tumormistanke)
4. Fimbria opskæres på langs og indstøbes totalt.

Ved fjernelse af tuba i forbindelse med operation for gynækologisk cancer i andre organer (cervix og corpus uteris) henvises til DGCG's retningslinier herfor.

Ovarium

Omhyggelig makrobeskrivelse af den eller de fjernede ovarietumorer med anførelse af, om der alene er tale om resektion, eller hele ovariet er fjernet. Beskrivelsen bør indeholde:

Størrelsen af ovariet/resektion af ovariet i tre dimensioner.

Tumorstørrelse i tre dimensioner.

Ovariets overflade, specielt med henblik på ruptur, adhærencer, gennemvækst af tumor og udbredning af synligt tumorvæv sv.t. overfladen.

Efter opskæring i parallelle snit med ½ -1 cm's mellemrum beskrives tumors snitflade: solid/cystisk, konsistens og farve af solidt væv, +/- nekrose, +/- blødning, cystevægge (glatte, granulerede, papillifere ekskrescenser) og cisteindhold.

1. Snit svarende til resektionsfladen af ovariet/mesovariet, såfremt en sådan kan identificeres.
2. Snit fra parovarielt væv. Ved mistanke om tumorindvækst i parovarielt væv, da med overgang til synligt tumorvæv.
3. Snit fra evt. normalt ovarievæv.
4. Snit fra ovariets overflade, inkl. evt. ruptursted, adhærencer, synligt tumorvæv samt snit fra tumor visende dennes nærmeste relation til ovariets overflade.
5. Snit fra centrale tumorområder.

Der udtages repræsentative snit af væv med forskellig morfologi, inkl. cystevægge, solidt væv, blødning og nekrose. Der kan anvendes punktafmærkning (fx med tusch eller blyant) svarende til ovariets overflade og i beskrivelsen skal det tydeligt fremgå, i hvilke snit overfladen er repræsenteret. Som hovedregel udtages ét snit pr. cm af tumors maksimale diameter, dog modificeret efter tumors størrelse og heterogenitet. Flere snit bør overvejes ved borderline tumorer med invasive implants, mikroinvasion og intraepitelt karcinom.

Er modsidige ovarium fjernet og tumoromdannet udskæres dette på tilsvarende vis.

Er modsidige ovarium makroskopisk normalt indstøbes som minimum halvdelen af ovariet.

Mindre ovariebiopsier indstøbes in toto.

Uterus

Udmåling af uterus længde samt bredde og tykkelse svarende til fundus uteri. Længde af cervix uteri og diameter sv.t. os externum. Udseende af portio og endocervix. Serosa og parametrier undersøges omhyggeligt for eventuelle adhærencer/tumorvæv. Tykkelse af endo- og myometrium. Størrelse og udseende af eventuelle fokale processer, samt deres lokalisation.

1. Parametrier indstøbes i separate kapsler
2. Snit fra serosa med makroskopiske forandringer
3. Vertikalt snit fra bageste omslagsfold mod fossa Douglasi
4. To længdesnit fra henholdsvis portios bag - og forvæg
5. Tværsnit fra os internum
6. Snit fra endo- og myometriet fra fundus, forvæg og bagvæg
7. Snit fra evt. fokale processer.

Oment

Måles i tre dimensioner. Overfladen beskrives. Ved umiddelbart synlige tumorprocesser, anføres maksimale diameter af disse. Snitfladen beskrives.

Ved tilsyneladende normalt oment opskæres dette med ½-1 cm's mellemrum. Snitfladen vurderes og vævet gennempalperes.

Fra makroskopisk normalt oment udtages seks snit. Flere snit bør overvejes ved borderline tumorer med IEK, mikroinvasiv eller MP vækst.

Ved synlige processer udtages repræsentative snit fra disse.

Appendix

Længde og maksimal diameter anføres. Overflade af appendix og evt. periappendikulært fedtvæv beskrives, specielt med henblik på karcinose. Snitfladen beskrives.

Længdesnit fra apex og efterfølgende tværsnit, samt tværsnit fra resektionsranden.

Evt. makroskopiske synlige processer i periappendikulært væv eller appendix.

Ved mucinøse tumorer totalindstøbes appendix.

Tarmresektat

Længde, bredde og tykkelse anføres. Overfladen, slimhinden og snitfladen beskrives med angivelse af makroskopisk synlige processer, herunder vurdering af evt. tumorindvækst i tunica muscularis og mucosa. Relevante snit fra sådanne processer udtages og relationen til resektionsrandene beskrives. Snit fra orale og anale resektionsrand indstøbes i separate kapsler.

Ved tumorforandringer/karcinosealignende elementer i mesokolon og/eller mesenterium, beskrives disse med henblik på antal, størrelse, snitflade samt disses relationer og der udtages repræsentative snit herfra. Evt. lymfeknuder indstøbes i separate kapsler.

Peritoneale biopsier

Maksimal diameter angives. Overflade og evt. snitflade beskrives.

Små biopsier indstøbes in toto, mens større biopsier deles. Ved biopsier fra diafragma, angives hvorvidt materialet indeholder muskeltvæv.

Lymfeknuder

Lymfeknuder identificeres ved palpation. Ved konglomerat af lymfeknuder, søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder der indgår i konglomeratet ud fra antallet af prominente partier langs områdets perifere kant, men dette er naturligvis et subjektivt skøn. Det er dog næppe muligt at bedømme udsagnet mikroskopisk.

De ved palpation identificerede lymfeknuder deles på langs (>5mm). Disse indstøbes således, at antallet kan vurderes mikroskopisk. Restfedtvæv indstøbes ikke rutinemæssigt, men såfremt der primært kun er fundet ganske få lymfeknuder, kan resterende fedtvæv indstøbes.

Der udføres minimum et snit på hver lymfeknude.

Milt

Måles i længde, bredde og tykkelse. Overfladen, snitfladen og milthilus beskrives. Ved metastase bør disse vurderes med henblik på lokalisation, størrelse og udseende. Navnlig bør beskrivelsen indeholde oplysninger om hvorvidt tumorvævet blot er relateret til peritoneum eller milthilus eller om der er tale om reel invasion i parenkymet. De udtagne snit skal kunne belyse ovenstående forhold.

Lever

Biopsier fra lever angives med mål og beskrives. Indstøbes in toto.

Peritoneal skyllevæske eller ascitesvæske

Cytologisk undersøgelse af udstrygningspræparater og histologisk undersøgelse af evt. bundfald/koagel indgår i den samlede beskrivelse, men omtales ikke nærmere her.

Retningslinier for visitation, diagnostik, behandling og opfølgning af epitelial ovarie-, tuba- og primær peritonealcancer samt borderline tumorer 5. udgave 2016

Faktaboks
Makro- og mikroskopisk procedure tilrettelægges således, at der gives svar på følgende: - Histologisk tumortype - Malignitetsgrad - Tumorvækst svarende til ovariets og tubas overflade - Metastaser til lymfeknuder, oment, peritoneum serosale flader og/eller andre extra genitale organer - Ved tarmresektat og appendix, vurdering om tumorinvasion i tunica muscularis og/eller tunica mucosa. Kun tumorvækst i tunica mucosa svarer til FIGO IVB - Ved milt og lever, vurdering om tumorinvasion i peritoneum og/eller parenkym. Kun tumorvækst i lever og/eller miltparenkym svarer til FIGO IV B - Ved biopsi fra diafragma eller bugvæg, vurdering om tumorinvasion i muskulatur eller fascie. Tumorvækst i muskulatur i diafragma, og tumorvækst i bugvæggen generelt, svarer til FIGO IVB.
Mikroskopibesvarelsen skal indeholde oplysninger, som skal danne baggrund for stadieinddelingen og stillingtagen til adjuverende behandling
SNOMED kodning i henhold til kodevejledning på www. Patobank. dk samt bilag for SNOMED kodning (bilag 5)
Der anvendes en moderator Æ-kode med angivelse af primære udgangspunkt.

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. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? Current obstetrics and gynecology reports. 2012;1(1):1-9.
3. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. Histopathology. 2013;62(1):44-58.
4. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, et al. Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2015;39(3):287-93.
5. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(29):3275-83.
6. Nik NN, Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. Annual review of pathology. 2014;9:27-45.
7. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. Journal of gynecologic oncology. 2015;26(2):87-9.
8. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. Histopathology. 2014;65(2):149-54.
9. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2008;27(2):161-74.
10. Phillips V, Kelly P, McCluggage WG. Increased p16 expression in high-grade serous and undifferentiated carcinoma compared with other morphologic types of ovarian carcinoma. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2009;28(2):179-86.
11. 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.
12. Alkushi A, Kobel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2010;29(4):343-50.
13. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. The American journal of surgical pathology. 2014;38(1):13-22.
14. McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. Journal of clinical pathology. 2012;65(7):596-600.
15. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R, Agocha VB, Compas BE. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. Journal of the International Neuropsychological Society : JINS. 2003;9(7):967-82.
16. 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.
17. Taylor J, McCluggage WG. Ovarian seromucinous carcinoma: report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm. The American journal of surgical pathology. 2015;39(7):983-92.
18. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology. 2013;62(1):176-202.
19. Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Bulow S, Petersen LN, Holck S. [Lymph node identification in colorectal cancer specimens cases]. Ugeskrift for læger. 2009;171(35):2453-8.

20. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(1):1-5.
21. McCluggage WG. Ovarian borderline tumors: a review with emphasis on controversial areas *Diagnostic Histopathology*. 2011;17(4):178-202.
22. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(11):1319-30.
23. Deavers MT, Gershenson DM, Tortolero-Luna G, Malpica A, Lu KH, Silva EG. Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(9):1129-41.
24. Hannibal CG, Vang R, Junge J, Frederiksen K, Kjaerbye-Thygesen A, Andersen KK, et al. A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978-2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):267-73.
25. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(6):707-23.
26. Bell KA, Smith Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *The American journal of surgical pathology*. 2001;25(4):419-32.
27. Rollins SE, Young RH, Bell DA. Autoimplants in serous borderline tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 30 cases of a process to be distinguished from serous adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(4):457-62.
28. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(5):614-24.
29. Maniar KP, Wang Y, Visvanathan K, Shih Ie M, Kurman RJ. Evaluation of microinvasion and lymph node involvement in ovarian serous borderline/atypical proliferative serous tumors: a morphologic and immunohistochemical analysis of 37 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(6):743-55.
30. Djordjevic B, Clement-Kruzel S, Atkinson NE, Malpica A. Nodal endosalpingiosis in ovarian serous tumors of low malignant potential with lymph node involvement: a case for a precursor lesion. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(10):1442-8.
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. Lee ES, Leong AS, Kim YS, Lee JH, Kim I, Ahn GH, et al. Calretinin, CD34, and alpha-smooth muscle actin in the identification of peritoneal invasive implants of serous borderline tumors of the ovary. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2006;19(3):364-72.
33. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *The American journal of surgical pathology*. 2006;30(2):230-6.