



Ovariecancer

– Patologiprocedure for epitelial ovariecancer

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

1. april 2022 (DGCG)

Administrativ godkendelse

17. maj 2022 (Sekretariatet for Kliniske
Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 1. april 2024

INDEKSERING

Patologi, ovarie, epitelial, cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide)	2
Patologiprocedure	2
2. Introduktion	3
3. Epiteliale ovariekarcinomer	4
3.1.1 Tumorklassifikation	4
3.2 Patogenese	4
3.3 Gradering	5
3.4 Tumortyper	5
3.5 Typiske immunprofiler ved karcinomer	10
3.6 Neuroendokrine neoplasier	10
3.7 Molekylære undersøgelser	12
4. Borderline tumorer	13
4.1 Klassifikation af borderline tumorer	13
4.2 Tumortyper	13
5. Mikroskopisk undersøgelse af øvrige organer ved staging	16
6. Makroskopi	17
7. Referencer	22
8. Metode	25
9. Monitorering	26
10. Bilag	27
11. Om denne kliniske retningslinje	29

1. anbefalinger (Quick guide)

Patologiprocedure

1. **Det anbefales at alle patologiafdelinger anvender nedenstående mikro- og makroskopivejledning for at give klinikkerne de nødvendige oplysninger til videre optimal behandling.**

2. Introduktion

Formål

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

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Patienter med ovariecancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Epiteliale ovariekarcinomer

3.1 Tumorklassifikation

Ovarietumorer klassificeres i henhold til WHO Classification of Female Genital Tumours, 2020 (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. Tumorerne opdeles i forskellige histomorfologiske typer på baggrund af den epiteliale celletype.

De vigtigste maligne epiteliale tumorer er de serøse, endometrioide, clear cell, mucinøse og udifferentierede karcinomer. Hertil kommer enkelte mere sjældne typer som malign Brenner tumor, mesonephric-like adenokarcinom og mixed adenokarcinom. Da karcinosarkomer patogenetisk og behandlingsmæssigt henseende har størst lighed med ovariekarcinomer, har DGCG valgt at omtale disse tumorer i denne kliniske retningslinje. Endvidere er der som nyt i denne guideline indføjet et afsnit om neuroendokrine tumorer.

Faktaboks
Histologiske typer: STIC High-grade serøst adenokarcinom Low-grade serøst adenokarcinom Endometrioidt adenokarcinom Clear cell adenokarcinom Mucinøst adenokarcinom Karcinosarkom Neuroendokrine tumorer Andre sjældne
Serøst adenokarcinom inddeles i high-grade serøst adenokarcinom (HGSC) og low-grade serøst adenokarcinom (LGSC). Endometrioidt adenokarcinom graderes på samme måde som endometrioidt adenokarcinom udgået fra endometriet. Mucinøst adenokarcinom inddeles i ekspansil og infiltrativ vækstmønster. 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

3.2 Patogenese

Studier fra de senere år med patoanatomiske, kliniske og molekulære 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. 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, 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 (1-4).

3.3 Gradering

I den foregående WHO klassifikation fra 2014 blev serøst adenokarcinom inddelt i low-grade og high-grade serøst adenokarcinom, som repræsenterer to helt forskellige tumortyper både hvad angår morfologi, patogenese, molekylær baggrund og prognose, og skal derfor ikke blot opfattes som to forskellige differentieringsgrader af den samme tumor. 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. Clear cell adenokarcinomer og udifferentierede karcinomer er per definition højmaligne (selvom de patogenetisk hører til type I tumorer) og graderes derfor ikke. WHO angiver ikke et specifikt graderingssystem for de mucinøse adenokarcinomer, men de inddeles i ekspansivt og infiltrativt voksende (1, 5).

3.4 Tumortyper

High-grade serøst adenokarcinom

High-grade serøst adenokarcinom (HGSC) er langt den hyppigste karcinomtype og diagnosticeres ofte først i et avanceret stadium (næsten 80 %). Tumor optræder ofte bilateralt. Serøst adenokarcinom 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 intraepiteliale forandringer lokaliseret til tuba uterina, specielt sv.t. fimbriae, kendt som high-grade serøs tubar intraepitelialt karcinom, såkaldt STIC-læsion (6). 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 (2, 7). Teorien anerkendes af WHO og betyder, at tuba uterina bliver udgangspunkt for de fleste tilfælde af HGSC. Nedenstående faktaboks angiver, hvorledes udgangspunktet fastlægges, hvis det er muligt.

Histologisk er HGSC 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 ≥ 80 % af tumorcellerne (missense mutation), fuldstændig manglende farvning (nonsense mutation) eller (sjældent) diffus cytoplasmatisk farvning med svag kernereaktion. I disse tilfælde er der tale om TP53 mutation (8-12).

HGSC 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 (se tabel 1). I differentieringen mellem serøst adenokarcinom og mesoteliom kan anvendes immunhistokemisk undersøgelse med et panel af antistoffer, eksempelvis som anført i tabel 2. Med hensyn til anbefalede antistofkloner og immunhistokemisk metode henvises til www.nordiqc.org

STIC

Serøst tubar intraepitelialt 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, prominierende nukleoler og mitoser. Foruden disse morfologiske forandringer kræves at kernerne tillige udviser diffus og kraftig positiv reaktion for p53 (> 80 %) eller blank negativ reaktion, idet begge ekspressionsmønstre korrelerer med en TP53 mutation. Ki 67 index skal være > 10 %. Den immunhistokemiske undersøgelse anbefales udført i tilfælde, hvor der ikke er samtidig invasiv neoplasie (4, 7, 11). Det bemærkes i nedenstående faktaboks at selvom der i tuba uterina kun påvises STIC og ikke invasion, opfattes tuba uterina alligevel om primært udgangspunkt hvis der samtidig findes HGSC i ovariet eller peritoneum. STIC-forandringer alene er en præmalign tilstand i tuba uterina.

Faktaboks
Tilfælde med STIC og/eller HGSC i tuba uterina = Primær tuba adenokarcinom
Tilfælde hvor hele tuba uterina eller kun fimbriae er inkorporeret i én stor adnextumor = Primær tuba adenokarcinom
Tilfælde med ovarietumor 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

I forbindelse med SNOMED kodning anvendes moderator Æ-koder med angivelse af udgangspunkt i henholdsvis peritoneum, tuba uterina eller ovari.

Low-grade serøst adenokarcinom

Low-grade serøst adenokarcinom (LGSC) er ofte bilateral og udgør ca. 5 % af de serøse karcinomer. Tumor er karakteriseret ved flere forskellige vækstmønstre, heriblandt infiltrativt voksende, enkeltlejlrede celler eller små, irregulære cellelærer, 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, unilaterale (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 vækstmønstre, er karakteriseret ved irregulære kirtler, celleøer og enkeltliggende celler med maligne cytologiske kendetegn, som vokser tydeligt invasivt, ofte med desmoplastisk 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.

Mucinøse karcinomer er karakteriserede ved diffus ekspression i CK7, mens CK20 ofte har mere variabel ekspression og som oftest mindre udbredt end CK7. CDX2 er næsten altid positiv, med lidt varierende ekspression, mens østrogen-og progesteron receptor og PAX8 ofte er negative (9).

Fund af bilateral mucinøs tumor, lille tumorstørrelse (< 10-13 cm), 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 colon, 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 adenokarcinom. Manglende ekspression 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 endometrioidt 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 enkeltlejlrede celler. Epitelet er af endometrioid, ikke-mucin

producerende type. Ofte ses nekrose og blødning. Der ses planocellulær uddifferentiering i ca. 50 procent af de endometrioid adenokarcinomer. Ligeledes ses små foci med mucinøs uddifferentiering i mange tilfælde. Endometrioid adenokarcinomer graderes i grad 1-3 på samme måde som endometrioid adenokarcinomer udgået fra endometriet jf. WHO (1). Velvidende graderingen ikke er nævnt i den nyeste version af WHO for endometrioid adenokarcinomer i ovariet, fastholder arbejdsgruppen denne inddeling af hensyn til kirurgiske og onkologiske guidelines.

Tumorerne er typisk positive for CK7, EMA, PAX8, 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, 8). Planocellulær uddifferentiering 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 ovariektomeret endometrioidt adenokarcinom har samtidig endometriekarcinom, og da sidstnævnte næsten altid er af endometrioid type, er det vigtigt at differentiere ovariektomet overfor metastase.

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, 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 ovariektomeret 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 ovariektomeret 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 ovariektomeret 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. Sjældent tumor, som udtrykker positiv reaktion i CK7, p63 og GATA3 og negativ reaktion for WT1 (1).

Mesonephric-like adenokarcinom

Mesonephric-like adenokarcinom er en ny entitet i WHO 2020 og beskrives som et adenokarcinom med mesonefrisk uddifferentiering. Patogenesen er fortsat ukendt, men udgangspunkt fra mesonefriske rester er overvejet ligesom uddifferentiering fra müllersk derivet karcinom er overvejet. Makroskopisk er tumorerne oftest unilaterale med varierende størrelse (4-32 cm). Snitfladen er blandet solid-cystisk med grågulligt udseende. Mikroskopisk udviser tumorcellerne glandulær, papillær, tubulært og solidt vækstmønster. Immunhistokemisk er tumorcellerne typisk positive for PAX8, GATA3, TTF-1, CD10 og uden reaktion for ER, WT1. P53 er wild-type (1).

Uddifferentierede og dedifferentierede karcinomer

Yderst sjældne karcinomer. Det uddifferentierede karcinom er en høj malign tumor opbygget af monomorfe og discohesive tumorceller, hvor det dedifferentierede karcinom foruden den uddifferentierede komponent indeholder en diffentieret komponent typisk i form af endometrioidt adenokarcinom. Der ses hyppigt DNA-mismatch repair anormaliteter. Immunprofilen for det uddifferentierede karcinom er typisk uden eller kun med fokal forekomst af cytokeratiner. EMA, PAX8, ER og E-CAD er uden reaktion. Differentialdiagnostisk skal man udelukke småcellet karcinom som oftest udviser neuroendomarkører (synaptofysin og chromagranin) (1).

Mixed karcinom

Lille gruppe af ovariekarcinomer som udviser tydelig forskellig morfologi - gerne verificeret med immuner. Vi anbefaler man i mikroskopibeskrivelsen afgiver hvilke komponenter det drejer sig om og hvor store andele de hver især udgør (1).

Karcinosarkom

Karcinosarkomet er en bifasisk malign tumor af epitelial oprindelse, som viser både karcinomatøs og sarkomatøs morfologi, 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. 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, liposarkom 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 hvis der er tale om high-grade stromal komponent (1).

3.5 Typiske immunprofiler ved karcinomer

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 blandingstumor 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 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 6
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

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 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.

3.6 Neuroendokrine neoplasier

Neuroendokrine neoplasier (NEN) er generelt sjældent forekommende i kvindelige genitalier og har indtil nu

ikke været indgående beskrevet i guideline-sammenhæng. Der vil være brug for en dybere diskussion heraf på landsplan for at sikre ensretning.

Traditionelt har diagnostikken lænet sig op ad gastropatologiens diagnostiske kriterier og først med den seneste udgave af WHO-klassifikationen fra 2020 er der indføjet et selvstændigt afsnit om de gynækologiske endokrine neoplasier.

Ifølge WHO inddeles NEN overordnet i to grupper baseret på morfologi; de veldifferentierede neuroendokrine tumorer (NET), der yderligere inddeles i NET G1 og NET G2 og de lavt differentierede neuroendokrine karcinomer (NEC), der falder i to grupper; småcellet/small cell neuroendokrint karcinom (SCNEC) eller storcellet/large cell neuroendokrint karcinom (LCNEC).

På baggrund af Ki-67 index'et graderes NEN i henholdsvis Low, Intermediate og High Grade. Se nedenstående tabel.

Betegnelse	Differentiering	Gradering	Ki-67 index
NET, G1	veldifferentieret	Low	<3%
NET, G2	veldifferentieret	Intermediate	3-20 %
NEC, SCNEC	lavt differentieret	High	>20 %
NEC, LCNEC	lavt differentieret	High	>20%

Ki-67 proliferations index bestemmes ved at tælle mindst 500 celler i hotspotområder.

Ud fra et klinisk og behandlingsmæssigt perspektiv kan man med fordel følge WHO's inddeling for de gastrointestinale/pancreaticobiliære NEN, hvor der tillige opereres med NET G3, der falder i gruppen af veldifferentierede tumorer, men opfattes som High grade på grund af Ki-67 index > 20 %. Med henblik på at adskille NET G3 og NEC anvendes her forskellige metoder; immunfarvning med p53 og/eller NGS. Dette bør diskuteres på landsplan og med inddragelse af relevante klinikere.

Ud over de "rene" neuroendokrine neoplasier forekommer blandinger af non-neuroendokrine karcinomer og NEN. Disse blandingstumorer er sjældne i ovarierne og kun ganske overordnet beskrevet i WHO's seneste klassifikation ligesom nomenklaturen heller ikke er entydig.

Indenfor den gastrointestinale/pancreaticobiliære patologi bruges diagnosen mixed neuroendokrine non-neuroendokrine neoplasia (MiNEN) for denne type af blandningstumorer, hvor den neuroendokrine komponent udgør mere end 30 %. Er den neuroendokrine komponent mindre end 30 % betegnes tumor; karcinom med neuroendokrine træk.

Oftest vil den neuroendokrine komponent i de gynækologiske tumorer være enten SCNEC eller LCNEC og dermed en høj-malign komponent og der kan derfor klinisk argumenteres for, at uanset denne komponents størrelse angives den som en blandningstumor med angivelse af de respektive komponenters procentvise størrelse. SCNEC og LCNEC kan begge være associeret med maturt teratom i ovarierne.

Mistanken om NEN fås først og fremmest på morfologien og eftervises ved immunhistokemisk undersøgelse.

Histopatologi:

Histopatologisk ses de veldifferentierede NET voksende i strengformede guirlander eller trabekler alternativt i øer eller kirtelimiterende. De neoplastiske celler er ensartede afrundede til ovale med varierende mængde cytoplasma. Kerner findes for NET G1 regulære med ensartet kromatin og små nukleoler. Ved NET G2 ses kernerne mere varierende i form og størrelse og med irregulært fordelt kromatin. Ki-67 proliferationsindex fremgår af tabellen.

De lavt differentierede neoplasier - NEC har ligeledes et vekslende vækstmønster. Således kan SCNEC ses voksende dels i trabekler og øer dels solidt og pseudoglandulært og der ses ikke sjældent rosettedannelse. Karinvasion er hyppigt forekommende. Cellerne er svært atypiske og kernerdominerede med runde til let ovale hyperkromatiske kerner. Der ses ofte talrige mitoser apoptoser og udbredte nekroser. LCNEC vokser som den små-cellede variant, men ses oftest mere diffust voksende. Cellerne og kerner er større end for SCNEC og cytoplasmaet er rigeligere. Mitoser, apoptoser og nekroser er hyppige.

Ved morfologisk mistanke om NEN understøttes diagnosen af en række immuner. Som primære markører anvendes synaptofysin (der oftest er positiv) Chromogranin (negativ i lavt differentierede tumorer) og evt. CD56. Tumorerne er oftest positive i bredspektret cytokeratin (kan være dot-like), men taber ved tiltagende dedifferentiering oftest CK7 og CK20.

Ki-67 udføres altid og ved Ki-67 > 20 % laves enten NGS-hotspot eller immunfarvning for P53 til at adskille NET G3 og NEC, der har relevans for behandlingen. Dog indgår denne sondering ikke i den seneste WHO klassifikation af gynækologiske tumorer. Herudover suppleres med UMB-1/SSTR2 (somatostatinreceptor) og serotonin der hvis positive peger i veldifferentieret retning.

Selv om der på nuværende tidspunkt ikke er en standardiseret metode til at gradere UMB-1 har det klinisk været et ønske at denne bliver graderet. For praktiske formål (inspireret af reference 17) graderes UMB-1 i negativ (ingen reaktion), +1 (cytoplasmatisk farvning), +2 (cytoplasmatisk og inkomplet eller svag komplet membranfarvning) og +3 (kraftig komplet membranfarvning) samt det angives hvor stor en andel af tumorcellerne det drejer sig om (17).

Man vil til tider finde karcinomer, der reagerer med spredt/uensartet positivitet i de neuroendokrine markører. Dette skal dog kun tillægges diagnostisk betydning, hvis der samtidig er en "neuroendokrin morfologi" i hele eller dele af tumor.

Stadieinddelingen af såvel NET som NEC retter sig efter TNM og FIGO som for andre tumorer i samme region (1, 18, 19).

3.7 Molekylære undersøgelser

BRCA undersøgelse

Der foretages somatisk BRCA gentest af alle nydiagnosticerede epitheliale ovariecancerpatienter. Tumorvævet

kan stamme fra enten præoperativ biopsi eller operationspræparat. Cellerig ascitesvæske (koagel-snit) kan også anvendes, hvis det er det eneste materiale fra patienten. Der vælges glas med tumorrigt væv fra enten primær tumor eller metastase. Tumorcellekernerne skal minimum udgøre 5-10% af det samlede antal kerner i vævet. Det er dog også teknisk muligt at analysere vævssnit med helt ned til 1-2% tumorceller, men analysestedet skal oplyses herom.

HRD-test

Homologous recombination (HR) pathway består af en række mekanismer som beskytter den genomiske stabilitet via DNA repair. HR pathway består foruden BRCA 1 og 2 af en række andre proteiner. Ved defekt i disse proteiner opstår homologous recombination deficiency (HRD). Ved HRD ses øget effekt af behandling med platinholdig kemoterapi og poly-ADP ribose polymerase inhibitors (PARPi). Såfremt onkologisk afdeling ønsker undersøgelse af HRD kontaktes patologiafdeling med henblik på fremsendelse af relevant tumorvæv til relevant analysested (20).

MMR

Hvis der ønskes immunhistokemisk/PCR-undersøgelse af Mismatch Repair (MMR) proteiner kan patologiafdeling kontaktes med henblik herpå. Dette kan være relevant ved tumortypen endometrioidt adenokarcinom, hvor der findes MMR defekt i ca. 13% (1).

4. Borderline tumorer

4.1 Klassifikation af borderline tumorer

Borderline tumorerne ses langt overvejende i ovarierne og kun i sjældne tilfælde i peritoneum eller tuba uterina. Disse tumorer, som er karakteriserede ved atypisk epitel proliferation uden destruktiv stromal invasion, klassificeres jævnfør WHO efter histologisk type. Langt de hyppigste er af serøs, mucinøs eller endometrioid type. De øvrige subtyper (clear cell, seromucinøs og brenner borderline tumor) er sjældne og her henvises til WHO.

For at adskille benigne adenomer fra borderline tumorer kræves, at borderline forandringerne er til stede i ≥ 10 % af de epiteliale celler i repræsentativt udtaget væv. 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 (1).

4.2 Tumortyper

Serøs borderline tumor

Serøse borderline tumorer er bilaterale hos ca. 30 %. Tumorerne er oftest delvis cystiske og solide, evt. med overgang til adenofibrom. Typisk ses endofytiske papillære formationer i cyster, som ofte har et mere slimet indhold. Ofte ses ekskrescencer sv.t. overfladen, og i sjældne tilfælde er der alene tale om serøs overfladepapillom, borderline. I adskillige år har der været diskussion af, hvorvidt serøse borderline tumorer

med mikropapillært vækstmønster adskiller sig fra typiske serøse borderline tumorer ved at have en dårligere prognose, overvejende i kraft af hyppigere forekomst af invasive implants (21). I senere studier, som ikke er baseret på konsultationstilfælde, kunne man ikke påvise en signifikant øget hyppighed af invasive implants ved mikropapillær serøs tumor sammenlignet med typiske serøse borderline tumorer (22). I et dansk, retrospektivt studium med 81 tilfælde af serøs borderline tumor med mikropapillær vækst, fandtes disse oftere i avanceret stadium og signifikant oftere med invasive implants, end hos patienter med serøs borderline tumor af vanlig type (23). I flere studier påpeges, at et mikropapillært vækstmønster ikke er en uafhængig prognostisk faktor, når der korrigeres for typen af peritoneale implants (24). I WHO 2020 er mikropapillær serøs borderline tumor defineret ved et konfluerende område med mikropapillær vækstmønster på mindst 5 mm med moderat kerneatypi. I DGCG, ovariecancerarbejdsgruppen anbefaler, at disse tumorer klassificeres som serøse borderline tumorer, men med en tillægskode for mikropapillær vækst.

Mikroinvasive foci er per definition under 5 mm og udgøres typisk af små reder og enkeltlejrede celler med rigeligt eosinofilt cytoplasma.

Selvom serøse borderline tumorer 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. Ca. 5 % af kvinder med serøs borderline tumor progredierer til LGSC, og serøs borderline tumor er således et forstadium til LGSC.

Immunhistokemisk findes wild-type reaktion for P53 og ingen eller kun pletvis positiv reaktion for P16. Der er diffus positiv reaktion for WT1 og ER. I ca. 50 % af serøse borderline tumorer ses mutation i enten KRAS eller BRAF. Tilsvarende immun og genetisk profil ses i LGSC (1).

Implants

Begrebet tumorimplants benyttes ved ekstraovariel sygdom associeret med serøs borderline tumor i ovarierne. Implants er per definition ikke invasive. Hvis der er tale om invasion i et implant bør man stille diagnosen low grade serøst adenokarcinom med primært udgangspunkt i peritoneum. Dette støttes af prognosen er den samme uanset udgangspunkt i ovarie eller peritoneum. Således bør begrebet invasive implants ikke længere benyttes.

Implants inddeles i henholdsvis epitelial og desmoplastisk type. De epiteliale implants består af forgrenede papillære bindevævsgrundstokke beklædt af serøst epitel og små afsnørede fritliggende epiteliale øer. De desmoplastiske implants udgøres af et desmoplastisk stroma hvori der ses enkeltlejrede, små grupper og/eller kirtelformationer af epiteliale celler som falder i et med stromaet. Det kan være yderst vanskeligt at afgøre om et implant er invasivt eller ej. Makroskopisk findes implants på overfladen af strukturer såsom oment, peritoneum, uterus serosa hvor de sidder fast uden at vokse destruktivt ned i underliggende væv. Således kan implantatet fjernes kirurgisk uden at det underliggende væv er med i selve præparatet. Invasiv vækst defineres som destruktion af f.eks. myometrium, lamina muscularis i tarmen og infiltration af fedtvævet i omentet, hvorved den normale arkitektur ophæves. Den invasive vækst vurderes bedst mikroskopisk ved lav forstørrelse. I praksis indeholder mange af præparaterne dog ikke underliggende væv, hvorved man ikke kan se evt. destruktiv vækst. Et studie fra 2016 (25) viser dog at implants uden underliggende normalt væv ikke er associeret til dårligere prognose og således bør opfattes som non-invasive. Hvis der er mulighed for det, bør der tages rigeligt væv ud makroskopisk ved tvivlstilfælde.

WHO nævner ikke problemstillingen om hvordan, man skal forholde sig til implants versus metastase, når der foreligger LGSC i ovariet. Så vidt muligt vil vi anbefale samme kriterier for LGSC med udgangspunkt i peritoneum nemlig destruktiv vækst og resten bør kodes som implants. Dette skal dog vurderes i en større sammenhæng, hvor man også må forholde sig til tumormængde, øvrige prøver og kliniske oplysninger.

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 (26) af 30 tilfælde af autoimplantation ved serøs borderline tumor fandtes ekstraovarielle implants hos 28 patienter. Morfologisk svarer autoimplants til desmoplastiske implants. Det er væsentligt at adskille autoimplants fra regelret stromalt infiltrerende karcinom (26).

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. Ofte ses lymfeknudeinvolvering som epitellælesjoner 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 ekspresion af ER, PR og WT1 og med relativt lavt Ki67 index, hvilket muligvis kan være forklaring på at forekomst af borderlinelælesjon i lymfeknuder er uden prognostisk betydning (27-30).

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 %) (31). Forekomst af endosalpingiose alene skal ikke medføre up-staging. Lymfeknuder kan være sæde for recidiv og kan være første og/eller eneste sted med transformation til LGSC (32).

Mucinøse 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. 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 intraepitellalt karcinom (IEK)* er tumorer, hvor der er fokale områder med svær kerneatypi. Ved udbredt IEK må mucinøst adenokarcinom overvejes og det er derfor vigtigt, at der udtages mange snit for at udelukke forekomsten af karcinom. IEK kodes med SNOMED – koden for adenokarcinom in situ. I de fleste opgørelser synes disse tumorer at opføre sig som borderline tumorer.

Immunhistokemisk ses diffus positiv reaktion for CK7 og MUC5, og fokal positiv reaktion for CK20 og MUC2. CDX2 og CAD17 er også fokal positiv, men udbredningen kan være meget varierende, men dog generelt mere udbredt end CK20 (1, 22).

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. Vær opmærksom på samtidig hyperplasi og/eller endometrioidt adenokarcinom i uterus (1).

5. Mikroskopisk undersøgelse af øvrige organer ved staging

Peritoneal skyllevæske eller ascitesvæske

Hvis der kun er modtaget udstrygningspræparater 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 (32). 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 (32), 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 (33).

Ved mikroskopisk undersøgelse af lymfeknuder beskrives det totale antal lymfeknuder og 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 (34).

Peritonealbiopsier

Ofte vil forekomme et varierende antal peritonealbiopsier fra forskellige lokalisationer i og udenfor pelvis ligeledes med henblik på metastaserende sygdom og underinddeling af FIGO III.

Påvisning af mikroskopisk ekstrapelvin peritoneal metastase uafhængig af lymfeknudestatus svarer til FIGO IIIA2.

Påvisning af makroskopisk intrapelvin peritoneal metastase < 2 cm uafhængig af lymfeknudestatus svarer til FIGO IIIB.

Påvisning af makroskopisk intrapelvin peritoneal metastase > 2 cm uafhængig af lymfeknudestatus svarer til FIGO IIIC.

6. Makroskopi

Makroskopisk procedure, peroperativt

Hvis 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 fikseringssnit i præparatet og ved behov anvendes fikseringspapir. Fikseres til senere udkæring.

Makroskopisk procedure, fikseret væv**Tuba uterina**

Udmåling af længde og diameter. Det vurderes hvorvidt fimbriae 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) (35):

1. Resektionsrand (hvis 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 neoplasi (35).

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, eksempelvis sterilisation

1. Resektionsrand af tuba/e. Kan udelades hvis 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 uteri) henvises til DGCG's retningslinjer 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 $\frac{1}{2}$ -1 cm's mellemrum beskrives tumors snitflade: solid/cystisk, konsistens og farve af solidt væv, +/- nekrose, +/- blødning, cystevægge (glatte, granulerede, papillifere ekskreter) og cysteindhold.

1. Snit svarende til resektionsfladen af ovariet/mesovariet, hvis 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 $\frac{1}{2}$ -1 cm's mellemrum. Snitfladen vurderes og vævet gennempalperes.

Fra makroskopisk normalt oment udtages seks snit. Flere snit bør overvejes ved borderline tumorer med intraepitelt karcinom, mikroinvasiv eller mikropapillær 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 resektionsrand udtages kun hvis der er makroskopisk synlig tumor.

Ved tumorforandringer/karcinose-lignende 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 muskelvæv.

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 bedre udsagnet mikroskopisk. De ved palpation identificerede lymfeknuder deles på langs (>5mm). Disse indstøbes således, at antallet kan vurderes mikroskopisk. Restfedtvæv indstøbes ikke rutinemæssigt, men hvis 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.

7. Referencer

1. Tumours Editorial Board FgT. WHO Classification of tumours. 5th edition. 2020.
2. 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. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(3):287-93.
3. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012;1(1):1-9.
4. Vang R, Shih le M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology*. 2013;62(1):44-58.
5. Kurman RJ, Ellenson L, Ronnett BMe. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. seventh Edition ed. Springer2019.
6. 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. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3275-83.
7. Nik NN, Vang R, Shih le M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:27-45.
8. Alkushi A, Kobel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(4):343-50.
9. Kaspar HG, Crum CP. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(1):39-54.
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. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28(2):179-86.
11. Prat J, Oncology FCoG. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):87-9.
12. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):161-74.
13. McCluggage WG. Immunohistochemistry in the distinction between primary and metastatic ovarian mucinous neoplasms. *J Clin Pathol*. 2012;65(7):596-600.
14. 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. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(1):13-22.
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. *J Int Neuropsychol Soc*. 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. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1061-9.
17. Remes SM, Leijon HL, Vesterinen TJ, Arola JT, Haglund CH. Immunohistochemical Expression of Somatostatin Receptor Subtypes in a Panel of Neuroendocrine Neoplasias. *J Histochem Cytochem*. 2019;67(10):735-43.

18. Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, Costa F, Borbath I, Delle Fave G, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Pathology: Diagnosis and Prognostic Stratification. *Neuroendocrinology*. 2017;105(3):196-200.
19. Taube ET, Denkert C, Pietzner K, Dietel M, Sehouli J, Darb-Esfahani S. Prognostic impact of neuroendocrine differentiation in high-grade serous ovarian carcinoma. *Virchows Arch*. 2015;466(3):333-42.
20. How JA, Jazaeri AA, Fellman B, Daniels MS, Penn S, Solimeno C, et al. Modification of Homologous Recombination Deficiency Score Threshold and Association with Long-Term Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(5).
21. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(11):1319-30.
22. 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. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(9):1129-41.
23. 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. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):267-73.
24. 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. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(6):707-23.
25. McKenney JK, Gilks CB, Kalloger S, Longacre TA. Classification of Extraovarian Implants in Patients With Ovarian Serous Borderline Tumors (Tumors of Low Malignant Potential) Based on Clinical Outcome. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1155-64.
26. 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. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(4):457-62.
27. 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. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1442-8.
28. Fadare O. Recent developments on the significance and pathogenesis of lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors). *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(1):103-8.
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. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(6):743-55.
30. McKenney JK, Balzer BL, Longacre TA. Lymph node involvement in ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): pathology, prognosis, and proposed classification. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):614-24.
31. McCluggage WG. Ovarian borderline tumors: a review with emphasis on controversial areas Diagnostic Histopathology. 2011;17(4):178-202.
32. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology*. 2013;62(1):176-202.
33. Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Bulow S, Petersen LN, Holck S, et al. [Lymph node identification in colorectal cancer specimens cases]. *Ugeskr Laeger*. 2009;171(35):2453-8.
34. Prat J, Oncology FCoG. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.

35. 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. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):230-6.

8. Metode

Litteratursøgning

Patologivejledningen er baseret på WHO's Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (2020) og Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (2019) samt relevante artikler.

Litteraturgennemgang

Ovariecancerarbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen i forhold til ovenstående WHO referencer.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingen er formuleret på baggrund af en diskussion i gruppen, og herefter skrevet af en enkelt person med særlig interesse for og fagligt kendskab til det pågældende emne. Oplægget rundsendes til gruppens øvrige medlemmer, hvorefter der tilrettes med indkomne konstruktive forslag og litteratur.

Interessentinvolvering

Andre DMCG'er eller patientorganisationer har ikke været involveret i dette arbejde.

Høring og godkendelse

Anbefalingen har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse og på DGCGs hjemmeside i en måned, hvor efter anbefalingen blev revideret i forhold til indkomne forslag. Herefter blev den godkendt.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingen er ikke forbundet med betydelige merudgifter.

Forfattere og habilitet

- Iben B G Johnsen, Patologi, Overlæge, Odense Universitetshospital
- Trine Thorborg Lok, Patologi, Overlæge, Hvidovre Hospital
- Julie Brask, Patologi, Overlæge, Rigshospitalet

Ovenstående har ingen interessekonflikter.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-overtilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger>.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

9. Monitorering

Ikke angivet.

10. Bilag

Bilag 1 – TNM og FIGO klassifikation

FIGO stadie	TNM-stadie	Beskrivelse af tumorstadie	DGCG kommentarer
I	T1, N0, M0	Tumor begrænset til ovarie eller tuba uterina	DGCG har valgt alle tuba cancere som minimum er stadie IC.
IA	T1a, N0, M0	Tumor begrænset til et ovarie	
IB	T1b, N0, M0	Tumor begrænset til ovarier	
IC1	T1c1, N0, M0	Tumor begrænset til et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) med kirurgisk spild, inklusiv kontrolleret tømning	
IC2	T1c2, N0, M0	Tumor begrænset til et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e)* med spontan ruptur og/eller overfladevækst	* Da tubacancer pr. def er eksponeret på overfladen, er tubacancer minimum stadie IC2. I tilfælde, hvor tumor er adhærent til bækkenvæggen, skal der kun opgraderes til stadie II, når tumor er histologisk verificeret sv.t. peritoneale flader/adhæreencer
IC3	T1c3, N0, M0	Tumor begrænset til et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) med tumorceller i skyllevæske/ascites	
II	T2, N0, M0	Tumor på et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) med spredning til organer i det lille bækken eller primært peritonealt karcinom	
IIA	T2a, N0, M0	Tumor på et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) med spredning til øvrige genitalia interna	
IIB	T2b, N0, M0	Tumor på et eller begge ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) med spredning til andre organer i det lille bækken (blære, sigmoideum eller rectum)	Involvering af rectum/sigmoideum, til og med indvækst i tunica submucosa, men ikke ind i tunica mucosa/lumen.
III	T (1-2), N1, M0 Eller	Tumor på et eller to ovarie(r)/tuba(e) uterina(e) eller primær peritoneal	

	T3, N (0-1), M0	karcinom med spredning uden for det lille bækken og/eller retroperitoneale lymfeknudemetastaser	
IIIA1i	T (1-2), N1a, M0	T (1-2) med metastaser til retroperitoneale lymfeknuder mindre end 10 mm	Lymfeknudemetastasen skal histologisk verificeres. Hvis der ved PET-scanning er fundet lymfeknudemetastaser over 10 mm er det stadie IIIA1ii uanset histologi. I det der nogle gange fjernes mindre lymfeknudemetastaser end set på PET.
IIIA1ii	T (1-2), N1b, M0	T (1-2) med metastaser til retroperitoneale lymfeknuder over 10 mm	
IIIA2	T3a, N (0-1), M0	Mikroskopisk tumor øvre abd, +/- lymfeknudemetastaser	
IIIB	T3b, N (0-1), M0	Makroskopisk tumor < 2 cm, +/- lymfeknudemetastaser	
IIIC	T3c, N (0-1), M0	Makroskopisk tumor > 2 cm, +/- lymfeknudemetastaser	Inklusiv spredning til lever- og/ell miltkapsel, der sv.t peritoneal overflade
IV	T (1-3), N (0-1), M1	Tumor ud over abdominalhulen	
IVA	T (1-3), N (0-1), M1a	Pleuravæske med tumorceller	Der kræves cytologisk verificering af tumorceller i pleuravæske for at klassificeres til IVA.
IVB	T (1-3), N (0-1), M1b	Parenkymatøse metastaser og metastaser til extraabdominale organer, ingvinale eller andre extraabdominale lymfeknuder, transmural tarminvolvering, dvs. indvækst i mucosa, evt. til lumen, lungemetastaser, knoglemetastaser og umbilical eller anden hudmetastase	IVB1 = portmetastase som følge af forudgående ascitespunktur eller laparoskopi

11. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.