Non-epitelial ovariecancer

– Patologiprocedure for non-epitelial ovariecancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
2. januar 2025 (DGCG)
Administrativ godkendelse
21. januar 2025 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2026

INDEKSERING
Patologi, ovarie non epitelial, cancer

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
2. Introduktion 3
3. Inddeling af ovarietumorer 4
4. Maligne ovarielle germinalcelletumorer (MOGCT) 5
4.1 Dysgerminom 6
4.2 Blommesækstumor 6
4.3 Embryonalt karcinom 6
4.4 Non-gestationalt koriokarcinom 7
4.5 Teratom 7
4.6 Immaturt teratom 7
4.7 Somatisk malignitet opstået i maturt teratom 8
4.8 Somatisk malignitet opstået i specielt differentierede teratomer 9
4.9 Mixed germinalcelletumor 9
4.10 Germinalcelle – sex cord-stromal tumorer 9
5. Sex cord-stromale tumorer 13
5.1 Rene stromale tumorer 14
5.2 Rene sex cord tumorer 15
5.3 Mixed sex cord-stromale tumorer 18
6. Makroskopisk udskæringsprocedure 24
7. FIGO klassifikationen 24
8. Kodevejledning 24
9. Revision og konsultation 24
10. Litteratursøgning 24
11. Referencer 25
12. Metode 27
13. Monitorering 29
14. Om denne kliniske retningslinje 30

1. Anbefalinger (Quick guide)

1. **Det anbefales, at alle patologiafdelinger anvender nedenstående vejledning for at give klinikerne de nødvendige oplysninger til videre optimal behandling.**

2. **Det anbefales, at alle non-epiteliale ovariecancer skal revideres på en patologiafdeling med tilknytning til de danske gyn-onkologiske centre (Rigshospitalet, Århus, Odense og Aalborg).**

2. Introduktion

Formål

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

Den patoanatomiske procedure skal give oplysninger om histopatologisk klassifikation samt stadieinddeling (FIGO og/eller 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 non-epitelial ovariecancer.

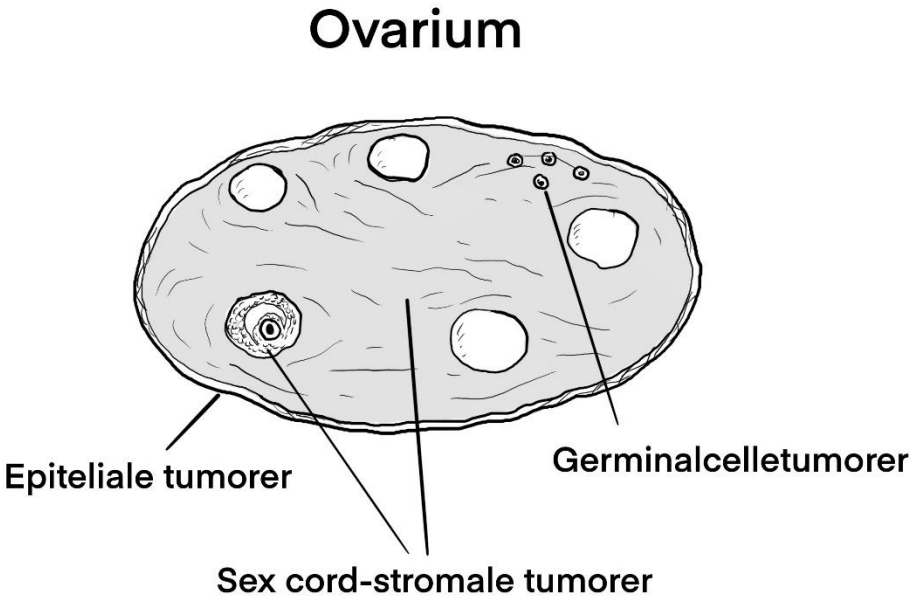
Målgruppe for brug af retningslinjen

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. Inddeling af ovarietumorer

Ovarietumorer inddeles i hovedtyper efter de celler hvorfra de udgår (figur 1). Inden for hver af hovedtyperne findes benigne og maligne tumorer af forskellige subtyper. Denne guideline omhandler de maligne non-epiteliale ovarietumorer som udgøres af maligne ovarielle germinalcelletumorer og sex cord-stromale tumorer (tabel 1). Sex cord-stromale tumorer udgør en heterogen gruppe, hvor flere af tumorerne har en glidende overgang fra benign til malign (1, 2).

Figur 1 - Ovarietumorer inddelt i celletyper



©Jacob Brink Laursen

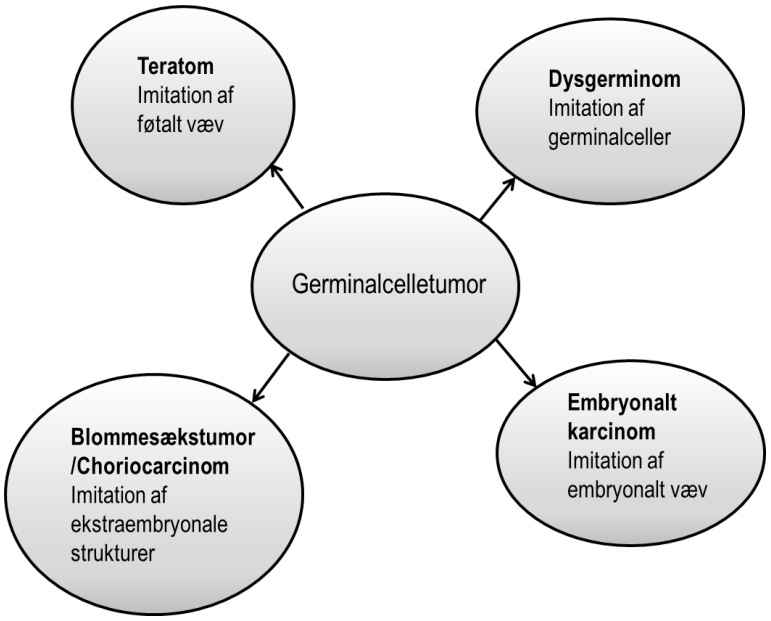
Tabel 1 - Oversigt over maligne germinalcelletumorer og sex cord-stromale tumorer

Maligne germinalcelletumorer	**Maligne/potentielt maligne sex cord-stromale tumorer**
Dysgerminom	Fibrosarkom
Blommesækstumor	Steroidcelle tumor
Embryonalt karcinom	Adult og juvenil granulosacelle tumor
Non-gestationalt choriocarcinom	Sertolicelle tumor
Immaturt teratom	Sex cord tumor med annulære tubuli
Somatisk malignitet opstået i mature teratomer og specielt differentierede teratomer	Sertoli-Leydigcelle tumor
Mixed germinalcelletumor	Uklassificeret sex cord-stromal tumor

4. Maligne ovarielle germinalcelletumorer (MOGCT)

Germinalcelletumorer udvikles fra ikke befrugtede æg (oocytter). Ovarielle germinalcelletumorer er et bredt spektrum af tumorer, som ved neoplastisk transformation udvikler sig i forskellige retninger. De er alle maligne med undtagelsen af det mature teratom som er benignt. De maligne ovarielle germinalcelletumorer (MOGCT) imiterer forskellige vævstyper på følgende måde: dysgerminom imiterer germinalceller, embryonalt karcinom imiterer embryonalt væv, blommesækstumor og koriokarcinom imiterer ekstraembryonale strukturer og teratomer imiterer føtalt væv (figur 2). Visse MOGCT producerer tumormarkører i form af AFP og HCG, se tabel 2 (3, 4).

Figur 2



Tabel 2 - Serum tumormarkører ved maligne ovarielle germinalcelletumorer

	AFP	ß -hCG
Dysgerminom	-	-/+
Blommesækstumor	+	-
Embryonalt karcinom	+/-	+
Non-gestationalt koriokarcinom	-	+
Immaturt teratom	+/-	-
Mixed germinalcelletumor	+/-	+/-

4.1 Dysgerminom

Dysgerminom er malignt omdannede germinalceller uden uddifferentiering. Disse opstår typisk i børn, unge kvinder og individer med gonadal dysgenese. Tumorerne er i 80% af tilfældene unilaterale og præsenterer sig typisk i stadie I. Makroskopisk ses solide tumorer, typisk over 10 cm, med blød, flæsket, lobuleret, gråhvidlig snitflade evt. med cystisk degeneration, nekrose eller blødning.

Mikroskopisk består dysgerminomet typisk af flager eller reder af store, relativt ensartede polygonale celler med rigeligt granulært eosinofilt cytoplasma. Mindre hyppigt ses trabekulære, strengformede eller glandulære formationer. Der er ofte mange mitoser. Stromaet er lymfocytrigt. Enkelte af tumorerne indeholder HCG-positive, syncytiotrofoblastlignende celler, hvilket kan give HCG forhøjelse. Der kan ses udbredt granulomatøs reaktion mod tumorvævet. Ofte ses nekrose. Dystrofisk kalcifikation bør give mistanke om underliggende gonadoblastom. Immunprofilen ses i tabel 3.

Differentialdiagnotisk må man overveje neuroendokrint karcinom, lavt differentieret karcinom (enten primært eller metastase), lymfom, granulosacelletumor og andre germinalcelletumorer herunder særligt embryonalt karcinom og blommesæks tumor. Se tabel 4 for differentialdiagnoser.

4.2 Blommesækstumor

Blommesækstumor er en primitiv germinalcelletumor med en variation af klassiske mønstre, som udviser differentiering inden for endodermale (f.eks. primitiv tarm og mesenkym), ekstraembryonale (blommesæk og allantois) og embryonale somatiske (f.eks. tarm og lever) strukturer. Tumorerne debuterer typisk i 20-30 årsalderen og har ofte forhøjet serum AFP. Tumorerne er oftest store, unilaterale og kapselbeklædte. Snitfladen er præget af cystisk degeneration, blødning og nekrose.

Mikroskopisk ses meget varierende histologisk udseende, hvor flere mønstre kan ses i samme tumor. Følgende morfologi kan ses i blommesækstumor: mikrocystisk, retikulært, perivaskulære formationer (Schiller-Duval-legemer), solid, alveolær/glandulær, polyvesiculær vitelline, myxomatøs, papillær, makrocystisk, hepatoid og primitiv endodermal (intestinal). Påvisning af Schiller-Duval-legemer er patognomonisk for blommesækstumor, men forekommer kun i 15 -20 % tumorerne. I de små cystedannelser og intracellulært kan ses kraftigt eosinofile, hyaline PAS-positive og diastaseresistente globuli. Immunprofilen ses i tabel 3.

Differentialdiagnotisk må man overveje dysgerminom, embryonalt karcinom, karcinom, vaskulære tumorer, sex cord-stromale tumorer. Se tabel 4 for differentialdiagnoser.

4.3 Embryonalt karcinom

Den rene form af embryonalt karcinom er sjælden, og tumoren ses oftest som del af en mixed germinalcelletumor. Tumorerne er store (gennemsnitsdiameter på 16 cm), unilaterale med blød og flæsket snitflade indeholdende størrelsesvarierende cyster, blødning og nekrose.

Mikroskopisk udviser tumor rudimentær epitelial uddifferentiering med primitive, pleomorfe celler med solidt, papillært eller glandulært vækstmønster. Kernerne er runde, pleomorfe med prominerende nukleoler. Sædvanligvis ses mange mitoser. Der er hyppigt forekomst af syncytiotrofoblastlignende HCG-positive kæmpeceller. Immunprofilen ses i tabel 3.

Differentialdiagnotisk må man overveje dysgerminom, blommesækstumor, immaturt teratom og karcinom. Se tabel 4 for differentialdiagnoser.

4.4 Non-gestationalt koriokarcinom

Non-gestationalt koriokarcinom i ren form udgør kun 2 % af MOGCT og er den mest sjældne. Disse germinalcelletumorer består af cytotrofoblast, intermediærtrofoblast og syncytiotrofoblast i intim relation til hinanden. Lidt oftere ses tumor i kombination med andre maligne germinalcellekomponenter. Tumorerne er store, unilaterale og solide med gråhvidlig snitflade præget af blødning og nekrose. I mange tilfælde ses hæmoperitoneum.

Mikroskopi viser tumor bestående af mononuklære trofoblastceller (cyto- og intermediærtrofoblast) og multinuklære trofoblastceller (syncytiotrofoblast) lejret i et karakteristisk plexiformt mønster. Der er ofte udtalt blødning. Immunprofilen ses i tabel 3.

Vigtigste differentialdiagnose, specielt ved ren tumorform og efter puberteten, er gestationalt koriokarcinom. Sidstnævnte kan yderst sjældent ses i ovariet i forbindelse med ektopisk graviditet. Spredning fra uterint eller intraplacentart gestationalt koriokarcinom til ovarierne er aldrig beskrevet (5). Ved tvivlstilfælde kan undersøgelse for paternalt DNA afgøre oprindelsen, hvilket har betydning for prognosen. I sjældne tilfælde kan der hos ældre kvinder med epiteliale ovariekarcinomer fokalt ses uddifferentiering af koriokarcinom, hvilket skal opfattes som en somatisk uddifferentiering og ikke som en primær germinalcelletumor. Differentialdiagnotisk må man desuden overveje serøst adenokarcinom. Se tabel 4 for differentialdiagnoser.

4.5 Teratom

Germinalcelletumorer bestående af vævselementer fra mere end ét kimblad (ektoderm, mesoderm, endoderm). Inddeles i mature og immature teratomer samt somatisk malignitet opstået i mature teratomer, herunder malignitet opstået i specielt differentierede teratomer. De mature teratomer, som udgør langt den hyppigste germinalcelletumor er benigne og vil ikke blive omtalt yderligere her.

4.6 Immaturt teratom

Det immature teratom udgøres af store, unilaterale, solide tumorer med gråhvidlig snitflade præget af blødning og nekrose. I 5-10 % ses maturt teratom i modsidige ovarium. Mange snit fra såvel primær tumor som metastaser er nødvendige for korrekt histologisk gradering.

Mikroskopisk ses en variation af umodent væv deriveret fra de tre kimlag. Ofte ses også modent væv. Ektoderm bliver som regel repræsenteret ved neuralt væv og hudstrukturer. Mesoderm indeholder ofte fibrøst bindevæv, brusk, muskulatur og knoglevæv. Endoderm ses ofte som tubuli beklædt med cylinderepitel, nogle gange cilieret.

Tumor graderes på forekomst af immaturt embryonalt neuroektodermalt væv. Graderingen foretages på følgende måde:

Find det snit med forekomst af mest immaturt embryonalt neuroektodermalt væv. Find herefter sammenlagt på det fremfundne snit, hvor meget det umodne neuroektodermale væv udgør af et low power field (lpf) med diameter på 4,5 mm. Hvis det sammenlagt udfylder ≤ 1 lpf er det grad 1, hvis det udfylder >1 og ≤ 3 lpf er det grad 2 og hvis det udfylder > 3 lpf er det grad 3.

Den histologiske gradering skal foretages såvel på primære ovarietumorer som metastaser.

I relation til det immature teratom, men også maturt teratom og mixed germinalcelletumor, kan der forekomme gliomatose. Dette er en tilstand karakteriseret ved maturt glialt væv i peritoneum uden forekomst af andre teratomelemeter. Ren gliomatose i peritoneum udviser generelt benignt forløb trods det, at der er tale om spredning til abdomen.

Immunprofilen for immaturt teratom ses i tabel 3.

Differentialdiagnotisk må man overveje karcinosarkom. Se tabel 4 for differentialdiagnoser.

4.7 Somatisk malignitet opstået i maturt teratom

I sjældne tilfælde kan der opstå sekundær somatisk malignitet i maturt teratom. Typisk ses unilaterale tumorer som er større og mere solide end benigne teratomer. Den hyppigste tumorkomponent som undergår malign transformation, er pladeepitel med dannelsen af planocellulært karcinom (80 %). Der kan ses in situ forandringer. Af øvrige tumorer kan nævnes adenokarcinom inkl. Paget's disease, adenoskvamøst karcinom, udifferentieret karcinom og sarkom (fibrosarkom, leiomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom, malignt fibrøst histiocytom, rhabdomyosarkom) og malignt melanom. Immunprofilen vil være tilsvarende den somatiske tumor pendant. Ved tvivlstilfælde anbefaledes det at vise vævet til kollega med erfaring inden for det pågældende somatiske område eller sende som konsultationspræparat til en patologiafdeling knyttet til en af de fire gyn-onkologiske centre i landet.

4.8 Somatisk malignitet opstået i specielt differentierede teratomer

Struma ovarii med malign transformation
Struma ovarii er et maturt teratom, hvor thyroideavæv er til stede alene eller som dominerende komponent. Under 5 % udvikler thyroideacancer. Klinisk kan tumorerne ikke adskilles fra øvrige mature teratomer, men i sjældne tilfælde kan struma ovarii dog give thyrotoxiske symptomer. Makroskopisk ses unilateral tumor, gennemsnitlig under 10 cm. Snitfladen blød til fast, lobuleret, skinnende gulliggrøn til rødbrunlig. Tumorerne kan være cystiske. Mikroskopisk kan det benigne thyroideavæv have varierende udseende; normalt, cystisk degenereret, nodulært, adenomlignende områder, hyperplasi. Det maligne thyroideavæv har morfologi svarende til follikulært eller papillært thyroideakarcinom.

Karcinoid
Ovarielle karcinoider menes at udgå fra neuroendokrine celler typisk deriveret fra intestinalt væv i mature teratomer. Tumorerne er unilaterale og varierer fra ensartede solide til nodulære formationer i cystiske mature teratomer. Mikroskopisk inddeles karcinoider i insulære, trabekulære, mucinøse og strumale, hvor sidstnævnte ses i tæt relation til strumalt væv. Karcinoider kan foruden maturt teratom ses i relation til mucinøse-, Brenner- og sex cord-stromale tumorer.
Det er vigtigt at fastslå om tumor er primær eller metastase. De primære karcinoider er unilaterale, associerede med forekomst af andre teratomelementer, brenner- eller sex cord-stromal tumor. Metastaser er ofte bilaterale, med multinodulær/ekstraovariel vækst og med tidligere historik af anden neuroendokrin tumor. Ved tvivlstilfælde bør tumor kodes som uvist om primær eller metastase. Immunhistokomisk er karcinoider i varierende grad positiv for neuroendokrine markører (synaptofysin og chromogranin), cytokeratin og CDX2. Der er ingen reaktion for EMA og PAX8. Ved fund af karcinoid kan der, efter klinisk ønske suppleres med serotonin, SSTR2/SSR2 (UMB1), glukagon og proliferationsmarkøren KI67. For gradering af karcinoid samt UMB1 og KI67 henvises til gældende retningslinje for Patologiprocedure for epitelial ovariecancer, der findes på www.dgcg.dk. Ifølge WHO har ovarielle karcinoider et benignt forløb med få undtagelser af insulære og mucinøse subtyper (1, 2, 5-7).

4.9 Mixed germinalcelletumor

Tumor består af 2 eller flere typer af germinalcelletumorer. Oftest dysgerminom eller blommesækstumor. Afhængigt af de forskellige tumorkomponenter kan der være serum forhøjelse af AFP og hCG. Den procentvise andel af de forskellige typer bør forsøges angivet, da kemoterapi kan have forskellig virkning på de forskellige subtyper.

4.10 Germinalcelle – sex cord-stromal tumorer

Gonadoblastom
Tumor bestående af en blanding af umodne sex cord celler og germinalceller, som kan opfattes som en in-situ germinalcelletumor. Tumorerne udvikles i dysgenetiske gonader, hvorfor man skal være opmærksom på hyppig forekomst af bilateral involvering.

Størrelse og udseende af tumor afhænger af, om der er tale om et rent gonadoblastom eller evt. associeret malign germinalcelletumor, som ses hos mere end halvdelen af patienterne.

Mikroskopi viser små eller evt. større diffuse celleøer bestående af en blanding af store dysgerminom lignende celler og mindre epiteliale celler af sex cord typen. De epiteliale celleøer adskilles af varierende mængde fibrøst stroma, hvori der ofte ses Leydig- eller luteiniserede celler. I hovedparten af tumorerne ses kalcifikation, som kan være meget udbredt. Stedvist kan ses invasive områder med forekomst af dysgerminom og i sjældnere tilfælde blommesækstumor, embryonalt karcinom, koriokarcinom eller immaturt teratom.
De germinale tumorceller svarer immunhistokemisk til dysgerminomet og er således positive for CD117, OCT3/4 og PLAP. Sex cord cellerne er som oftest positive for Inhibin, calretinin og WT1 og FOXL2.

Mixed germinalcelle – sex cord-stromal tumor uklassificeret
Typisk store unilaterale solide tumorer med grårødlig til gullig snitflade bestående af en blanding af germinalceller og sex cord elementer uden det karakteristiske udseende af gonadoblastom. Der ses varierende mængde af komponenterne fra hhv. germinalcelle og sex cord-stromal tumor. Sex cord tumorcellerne kan danne trabekler, tubuli, cyster og diffus vækst. Spredt heri ses germinalceller (dysgerminomceller) (1, 2).

Tabel 3 - Immunhistokemiske markører for MOGCT

	AFP	CD 30	CD 117	CK LMW	GLP 3	OCT ¾	PLAP	SALL 4	SOX2	HCG	Supplerende immuner
Dysgerminom	-	-	+	+/- dot	-	+	+	+	-	+ i syncytio-trofoblast	+D2-40 -EMA
Embryonalt karcinom	-/+	+	-	+	+	+	+	+	+	+ i syncytio-trofoblast	-EMA
Blommesæk-tumor	+ ofte fokalt	-	-	+/-	+	-	+/-	+	-	-	+ i endodermale elementer sv.t. korresponderende vævsmarkører, f.eks. hepatoide elementer er + for HEPA
Koriokarcinom	-	-		+	-	-	+/-	-	-	+	+P63, +HPL, +GATA3
Immaturt teratom	-	-			+ i neuro-epitel	-	-	+ i neurale og intestinale elementer	+ i neuro-epitel	-	

Baseret på referencer (1, 8). Forkortelser: AFP: α-føtoprotein, GLP3: Glypican 3, PLAP: Placental alkalisk phosphatase, HCG: humant choriongonadotropin, EMA: Epitelial membran antigen, HEPA: Hepatocyt antigen

Tabel 4 – Udvalgte differentialdiagnoser for maligne germinalcelletumorer (MOGCT)
Tabellen viser de hyppigste differentialdiagnoser for MOGCT med forslag til supplerende immunfarvninger udover dem som er nævnt i tabel 3. Desuden ganske kort oprids af karakteristiske morfologiske træk, som kan bruges i differentialdiagnostisk øjemed. Husk også at ung alder favoriserer MOGCT og at tjekke blodprøver for eventuelle positive tumormarkører (1, 2, 7, 9).

MOGCT	Udvalgte differentialdiagnoser – Supplerende immunfarvninger til tabel 3 og karakteristiske morfologiske træk.
Dysgerminom	**Neuroendokrint karcinom**: Synaptofysin, chromogranin, INSM1. Moulding af kernerne, "salt og peber" kromatin **Lavt differentieret karcinom**: EMA, organspecifikke markører (særligt ER og PAX8), fokuseret profil ved mistanke om metastase. Obs.fokal glandulær uddifferentiering. **Lymfom**: CD45 **Embryonalt karcinom**: Mere varierende morfologi, stor pleomorfi **Blommesækstumor**: Mere varierende morfologi **Granulosacelletumor**: Calretinin, inhibin, SF1, MelanA. Mere varierende morfologi
Embryonalt karcinom	**Dysgerminom**: Mere ensartede tumorceller. Lymfocytrigt stroma **Blommesækstumor**: Morfologisk overlap i solide områder. Se efter klassiske blommesækskomponenter: Schiller-Duval legemer, varierende cystisk/papillær/glandulær vækst, myxoidt stroma, **Immaturt teratom**: GFAP, S100. Obs. forekomst af cellulært glialt væv og rosettedannelse **Karcinom**: PAX8, ER.
Blommesækstumor	**Dysgerminom**: Mere ensartede tumorceller. Lymfocytrigt stroma. **Embryonalt karcinom**: Manglende karakteristisk vækst for blommesækstumor **Karcinom**: PAX8, ER. Generelt færre vækstmønstre. **Vaskulære tumorer**: CD34, ERG **Sex cord-stromale tumorer, herunder granulosacelletumor og sertoli-Leydigcelle tumor**: Calretinin, inhibin, SF1, MelanA.
Koriokarcinom	**Serøst adenokarcinom**: Stor kernepleomorfi men ikke flere celleopulationer. CK7, WT1, PAX8, P53, ER **Karcinomer med fokal somatisk uddifferentiering af koriokarcinom**. Skal ikke opfattes som MOGCT.
Immaturt teratom	**Karcinosarkom**: Sjældent forekomst af neuralt deriveret tumorvæv. CK7, WT1, PAX8, P53, ER, desmin, MYF4

5. Sex cord-stromale tumorer

Neoplastisk proliferation af sex cord celler (granulosa og Sertoli celler) og/eller neoplastisk proliferation af de mesenkymale stromale celler (thecaceller, Leydig celler og fibroblaster) betegnes samlet sex cord-stromale tumorer (SCST). Langt hovedparten af SCST er benigne, idet alene ovariefibrom/tekom/fibrotekom tilsammen udgør ca. 85 % af alle SCST (10). Klinisk vil disse tumorer ofte manifestere sig ved symptomer på en rumopfyldende proces i bækkenet eller symptomer som følge af tumorernes endokrine funktion (østrogen/androgen produktion). Det er væsentligt ved disse tumorer at være opmærksom på en eventuel excessiv østrogen produktion, og den dermed associerede øgede risiko for cancer endometrii.
Den mikroskopiske diagnose kan, afhængig af morfologien, være mere eller mindre vanskelig. Differentialdiagnoserne inkluderer såvel karcinom, andre tumorer inden for SCST og mixed sex cord-stromale tumorer, karcinoid og sarkom (specielt endometriestroma sarkom). Hertil er det ofte nødvendigt at supplere med immunhistokemisk undersøgelse for at differentiere tumorerne, se tabel 5.
Immunhistokemiske markører for sex cord-stromal uddifferentering (inhibin, calretinin, SF-1 og FOXL2) udtrykkes i let varierende grad i alle SCST, hvorfor det kan være vanskeligt at bruge immunhistokemi til at skelne dem ad. En tumor, som ikke udtrykker en af de fire markører, er formentlig ikke en SCST (11), ligesom positiv EMA også taler imod SCST. Det har ikke været muligt at finde litteratur som beskriver PAX8-ekspression i SCST, men idet PAX8 er beskrevet som en epitelmarkør, må man forvente, at den er negativ, hvilket også stemmer overens med arbejdsgruppens erfaring.
Positiv immunhistokemisk farvning for FOXL2 ses i stort set alle SCST (fraset Leydigcelletumorer), selv om de ikke alle bærer på en FOXL2-genmutation (11, 12).

Tabel 5 - Immunhistokemiske markører og relevante differentialdiagnoser for maligne/potentielt maligne sex cord-stromale tumorer

	Calretinin	Inhibin	Synaptofysnin/ chromogranin	CK/AE1	EMA	CD10	Melan A103	SF1	WT1
Sex cord-stromal tumor	+/-	+/-	-	+/-	-	+/-	+*/-	+/-	+/-*
Neuroendokrine neoplasmer	-	-	+	+ (dot-like)	-	-	-	-	-
Endometrioid karcinom	-/+	-	-	+	+	-/+	-	-	-/+
Low-grade endometriestroma sarkom	-(a)	-(a)	-	-/+	-	+	-	-	+

Tabellen er baseret på referencerne (13-18).
*Forkortelser: a: med undtagelse af sex cord områder. *: i Leydig/steroidceller*

5.1 Rene stromale tumorer

Fibrosarkom
Fibrosarkom er malign fibroblastær tumor, som forekommer meget sjældent i ovariet. Tumorerne er oftest unilaterale, store og solide med udbredt blødning og nekrose.

Mikroskopisk ses tumorerne hypercellulære med tenformede tumorceller lejret i et rodet fascikulært mønster. Der ses moderat til svær kerneatypi og mange mitoser, ofte også abnorme mitoser.

Differentialdiagnostisk skal man være opmærksom på, at der også kan ses mange mitoser i cellulære fibromer, som dog kun udviser let kerneatypi. Fibrosarkomer er meget aggressive tumorer med en dårlig prognose (1).

Steroidcelle tumor (NOS)
Tumor opbygget af celler med udseende som steroidproducerende celler uden Reinke krystaller. Tumor er formentlig udgået fra stromale celler. Kan klinisk give sig til kende i form af endokrine manifestationer, hvor symptomer på androgen produktion ses hos ca. halvdelen af patienterne, hos ca. 10% ses østrogenrelaterede symptomer.

Makroskopisk er tumor typisk afrundet med gennemsnitsdiameter på 8,4 cm men kan være op til 45 cm store. Snitfladen er solid med varierende farve i form af gul, orange, rød og brun. Cystisk degeneration, blødning og nekrose ses specielt i de store tumorer.

Mikroskopisk er tumor oftest opbygget af diffust voksende tumorceller, men der kan også ses reder og strenge med fibrose imellem. Tumorcellerne er polygonale med rigeligt, velafgrænset cytoplasma, som varierer fra eosinofilt (lipidfattige celler) til lyst og vakuoliseret (lipidrige skumcelle). Cellerne kan indeholde pigment. Kernerne er runde med tydelig, centralt placeret nukleoler.

Cirka en tredjedel af steroidcelletumorerne opfører sig malignt. Størrelse over 7 cm, over 2 mitoser per 10 HPF, nekrose, blødning og kerneatypi er dårlige prognostiske tegn og kan indikere malign opførsel.
Små tumorer (<3cm) blev tidligere kaldt stromalt luteom, men hører nu ifølge WHO under steroidcelle tumor. De er unilaterale, ledsagede af stromal hyperthekose, velafgrænsede, omgivet af normalt ovariestroma, er uden atypi og med sjælden forekomst af mitoser. Klinisk ses hyppigt symptomer på østrogenstimulation. Såfremt disse kriterier er til stede, ses et benignt forløb, hvorfor det er arbejdsgruppens opfattelse, at de skal rapporteres som benigne tumorer

Leydigcelle tumor hører overordnet set også til gruppen af tumorer udgået fra steroidproducerende celler, men klassificeres ifølge WHO som en egen entitet, og opfører sig benignt.

Differentialdiagnostisk kan steroidcelletumor være vanskelig at adskille fra andre steroidcelletumorer, tumorer med luteiniserede celler og tumorer med clearceller eller oxyfile celler. For differentialdiagnoser se tabel 6.

Steriodcelletumorer har samme immunhistokemiske profil som Leydigceller, og er typisk positive for inhibin, calretinin, CD99, MelanA og negative for FOXL2, WT1, EMA og PAX8, se også tabel 8 (19). Steroidcelletumorer kan være associerede med von Hipple-Lindau syndrom (1).

Tabel 6 – Udvalgte differentialdiagnoser for stromale tumorer

Rene stromale tumorer	Udvalgte differentialdiagnoser – Supplerende immunfarvninger til tabel 5 og karakteristiske morfologiske træk.
Fibrosarkom	**Cellulært fibrom:** kun let kerneatypi
Steroidcelletumor, NOS	**Leydigcelle tumor**: udgår oftest fra ovariehilus, indeholder Reincke krystaller (ofte, men ikke altid). Fibrinoid nekrose i karvægge. Gruppering af cellekernerne. **Graviditetsluteom**: anamnestiske oplysninger om graviditet, multifokal/bilateral **Luteiniseret thecom**: retikulinfibre omgivende enkeltceller, ikke-luteiniserede thecomceller **Luteiniseret granulosacelletumor**: områder med udseende som klassisk granulosacelletumor **Lipidrig sertolicelletumor**: områder med tubulær arkitektur, oftest østrogenproducerende **Clearcelle adenokarcinom:** områder med papillær/glandulær arkitektur, mere excentriske kerner, +PAX8, EMA, - Melan A **Melanom**: mere malignt udseende kerner - inhibin, calretinin (men begge +MelanA)

5.2 Rene sex cord tumorer

Granulosacelle tumorer (GCT)
Granulosacelle tumorer (GCT) udgør hovedparten af de maligne sex cord-stromale tumorer. Da de histopatologiske karakteristika og de kliniske forhold oftest er væsentligt forskellige i de tilfælde af GCT, der optræder hos børn og unge kvinder sammenlignet med de tilfælde, der optræder efter 30-års alderen, skelnes mellem en juvenil type (5 %) og en adult type (95 %).

Klinisk manifesterer GCT sig ofte som en rumopfyldende proces sv.t. det ene ovarium. Ruptur og blødning fra ovariet ses i ca. 10% af tumorerne. De kan også give endokrine manifestationer, især i form af symptomer på øget østrogenproduktion. For JGCT kan debutsymptomet være pubertas præcox. For AGCT kan postmenopausal blødning, endometriehyperplasi og corpuscancer af endometrioid type være debutsymptom. Patienterne har ofte forhøjet serum-inhibin, hvilket kan bruges både diagnostisk og til kontrol.

Adult granulosacelle tumor (AGCT)
AGCT er en tumor opbyggget af granulosaceller med varierende forekomst af fibroblaster og thecaceller. Den

er beskrevet i alle aldersgrupper, men optræder hyppigst i peri- og tidlig postmenopause (50-55 år). AGCT har overordnet en god prognose, men har tendens til at recidivere (20-30%), ofte efter 5 år eller mere. Makroskopisk ses unilateral tumor med gennemsnitsstørrelse på 12 cm. Tumorerne er oftest solide eller solide med cystiske områder og sjældent rent cystiske. Snitfladen er gråhvidlig til gullig/orange af varierende konsistens, ofte med strågult eller blodigt indhold i cysterne. Ruptur ikke ualmindelig (10-15 %).

AGCT kan ses med mange forskellige vækstmønstre, som ofte varierer inden for samme tumor, men et vækstmønster kan dominere. Det mest almindelige er diffus vækst. Det for AGCT karakteristiske mikrofollikulære vækstmønster med Call-Exnerlegemer er sjældent dominerende i tumorerne. Andre typiske vækstmønstre er makrofollikulært (ligner store Graff'ske follikler), insulært, trabekulært, gyriformt eller sarkomatoidt med diffus vækst af runde til tenformede celler. Tumor er karakteriseret ved små celler med utydelige cellegrænser, oftest runde eller polygonale. De har sparsomt, amfofilt cytoplasma. Kernerne er ovale til runde og har ofte dyb longitudinal kløvning (kaffebønneform). Mitoseaktiviteten er oftest lav. Ud over granulosaceller ses varierende forekomst af thecaceller, som kan være luteiniserede. Det kan være vanskeligt at skelne mellem granulosaceller og thecaceller. Her kan en retikulinfarvning hjælpe, idet der ses retikulin rundt om grupper af granulosaceller i modsætning til thecaceller og fibroblaster, hvor der ses retikulinfibre rundt om den enkelte celle.

På grund af de mange mulige vækstmønstre er de differentialdiagnostiske muligheder ved AGCT mange. Især benigne stromale tumorer og karcinom er ofte blandt overvejelserne. Et lille panel med inhibin, calretinin, EMA og reticulin kan være brugbart. Se endvidere tabel 7.
Immunhistokemisk er AGCT positive for markører for sex cord-stromal uddifferentering (inhibin, calretinin, SF-1 og FOXL2) med varierende intensitet. De er også ofte positive for ER, WT1, pancytokeratin og CD99, og kan også være positive for vimentin, ASMA, desmin, and CD10. p53 kan være aberent, om end sjældent (12, 19). PAX8, CK7 og EMA er typisk negative (1).
Ved tvivl om diagnosen kan molekylærbiologisk påvisning af mutation i FOXL2 genet være til hjælp, idet der påvises mutation i ca. 95 % (60-100%) af AGCT. FOXL2 mutation er dog ikke specifik for AGCT, idet det også kan ses i JGCT (<10%) tekomer (10-20%) og Sertoli-Leydigcelle tumorer (se nedenfor). Vær opmærksom på, at mange SCST kan være positive i immunhistokemisk farvning for FOXL2, uden at der kan påvises FOXL2 mutation (1, 11, 12).

Juvenil granulosacelle tumor (JGCT)
En karakteristisk undertype af granulosacelle tumorer, opbygget af primitive granoulosaceller, som hovedsageligt forekommer hos børn og unge under 30 år (gennemsnitlig debutalder 13 år) (1). JGCT findes som oftest i et tidligt stadium (FIGO IA) og har da en meget god prognose.

Makroskopisk har JGCT samme udseende og karakteristika som AGCT. Mikroskopisk vokser tumor oftest solidt eller nodulært med indhold af spredtliggende, størrelsesvarierende, uregelmæssige follikler med sekret i lumen. Det omgivende stroma kan være ødematøst, myxoidt eller scleroseret. Tumorcellerne har rigeligt lyst til eosinofilt cytoplasma, kernerne er runde, vesikulære og uden kaffebønnekonfiguration. Der kan være mange mitoser. Der kan ses en del ledsagende thecaceller. Både granulosa- og thecacellerne er ofte luteiniserede.

Immunhistokemisk profil svarer stort set til AGCT. Ved JGCT finder man sjældent mutationer i FOXL2 genet, men i 5-10% finder man en DICER-mutation, som kan være germline, hvorfor henvisning til genetisk rådgivning kan overvejes. Ud over DICER1- syndrom kan JGCT sjældent ses ved Ollier sygdom og Mafuccis syndrom (begge karakteriserede ved enchondromer) (1, 20).

For differentialdiagnoser se tabel 7.

Sertolicelle tumor
Tumor opbygget af Sertoliceller. Tumor kan ses i alle aldre og kan klinisk præsentere sig med symptomer på øget steroidhormonproduktion (oftest østrogen). De fleste tumorer er benigne.

Tumorerne er oftest unilaterale med gennemsnitsstørrelse på 8 cm. Oftest solide, men kan være delvist cystiske. Snitfladen gullig, områder med nekrose og blødning kan forekomme.

Mikroskopisk ses varierende morfologi, som oftest findes dog områder med tubulært vækstmønster (åbne eller solide tubuli). Der kan også ses trabekulære, diffuse, alveolære, pseudopapillære, retiforme og tencellede vækstmønstre. Cellerne er kubiske eller cylindriske med lyst eller svagt eosinofilt cytoplasma. Af og til er cellerne lipidholdige. Kernerne er typisk ensartede, runde til ovale med små nukleoler. Faktorer som kan indikere malign opførsel er: tumorstørrelse > 5 cm, > 2 mitoser/mm^2 (sv.t. > 5 mitoser/10 HPF i et felt med diameter på 0,55 mm), nukleær atypi samt nekrose.

Differentialdiagnostisk skal især Sertoli-Leydigcelletumor overvejes (tydelig population af Leydigceller). Se tabel 7 for differentialdiagnoser. Immunhistokemisk profil se tabel 5.

Sertolicelle tumorer kan være asssocierede til Peutz-Jeghers syndrom. En subgruppe af tumorerne indeholder DICER1 mutation (1).

Sex cord tumor med annulære tubuli (SCTAT)
Sjælden tumor med et karakteristisk vækstmønster. De kan forekommer i alle aldre, og ses oftest som tilfældigt fund hos patienter med Peutz-Jehgers syndrom, men kan også ses sporadisk, hvor op til 20% ses med spredning udenfor ovariet.
Peutz-Jehger relaterede tumorer er ofte små (<3 cm) multifokale og bilaterale. Sporadiske tumorer (non-Peutz-Jegher associerede) er oftest solitære, måler over 3 cm og ses med solid eller delvist cystisk, gullig snitflade.

Mikroskopisk ses afrundede reder af simple eller komplekse tubulære strukturer, som omgiver et basalmembranlignende materiale i lumen. De enkelte celler er aflange med rigeligt, lyst cytoplasma. Kernerne er runde og placerede basalt, enten ud mod stromaet eller ind mod lumen (antipodale kerner) (1).

Tabel 7 – Udvalgte differentialdiagnoser for sex cord tumorer

Rene sex cord tumorer	Udvalgte differentialdiagnoser – Supplerende immuner til tabel 5 og karakteristiske morfologiske træk.
AGCT	**JGCT:** mere uregelmæssige follikelstrukturer, mange mitoser, sjældent FOXL2 muteret **Fibrom/thecom:** retikulinfarvning rundt om enkelte celler og ikke rundt om grupper af celler **Graviditetsluteom**: anamnestiske oplysninger om graviditet, multifokal/bilateral **Karcinom:**+ EMA (få celler, hvis udifferentieret), + PAX8 – inhib/calretinin, områder med plano- eller mucinøs uddifferentiering, større kernepleomorfi, atypiske mitoser **Carcinoidtumor:** + synaptofysin/chromogranin, - inhibin/calretinin. (Begge tumorer kan være +CD56) **Struma ovarii:** + thyroglobulin, TTF1, PAX8. **Endometriestromasarkom:** +CD10 (kraftig, diffus. Kan være svag og fokal i AGCT), - inhibin **Lobulært mammakarcinom metastase:** +GATA3, EMA, -inhibin, evt.bilateral **Melanommetastase:** -inhibin + S100, melaninpigment
JGCT	**AGCT:** mindre/mere regelmæssige follikelstrukturer, få mitoser, ingen ”kaffebønnekerner” FOXL2 mutation **Blommesækstumor**: Schiller-Duval legemer, evt. andre germinalcellekomponenter, + SALL4, AFP, GLP3 -inhibin, calretinin **Clearcellekarcinom**: patientens alder, +EMA, -inhibin, calretinin. **Gravititetsluteom:** anamnestisk oplysning om graviditet, ofte multifokal/bilateral, mere homogen (21). **Thecom**: reticulinfarvning rundt om enkelte celler (JGCT har områder med farvning rundt om grupper af granuulosaceller)
Sertolicelle tumor	**Sertoli-Leydig celle tumor:** tydelig population af Leydigceller **Steroidcelle tumor:** ingen tubuli, oftest androgenproducerende, - WT1 **Sertoliformt endometrioidt adenokarcinom:** områder med mere klassisk arkitektur, +EMA, PAX8, - inhibin (calretinin kan være positiv i op til 33%) (2). Se i øvrigt under Sertoli-Leydig celle tumor.

5.3 Mixed sex cord-stromale tumorer

Kategorien indeholder 3 tumortyper: Sertoli-Leydig celle tumor, sex cord stromal tumor NOS (eksklusionsdiagnose) og gynandroblastom (samtidig forekomst af SLCT og adult granulosacelletumor).

Sertoli-Leydigcelle tumor (SLCT)
Tumor bestående af varierende mængde Sertoliceller (sex cord) og Leydigceller (stroma) på en baggrund af varierende mængde sarkomatoidt udseende, lavere differentierede Sertoliceller (i litteraturen ofte benævnt ”primitivt gonadestroma”). SLCT udgør < 0.5 % af alle ovarietumorer (1).

SLCT er en tumortype med varierende morfologi, mange histomorfologiske varianter og dermed flere differentialdiagnoser. Der henvises til lærebøger i gynækopatologi for detaljeret morfologisk beskrivelse af de mange mønstre. Makroskopisk unilaterale (98%) ofte store, solide, evt. lobulerede og af og til cystiske tumorer. SLCT klassificeres i 5 forskellige grupper (22). Inddelingen i grupperne er vigtig, da den har prognostisk betydning. I praksis er der betydeligt overlap mellem tumorer i nedenstående gruppe 2-5.

På baggrund af en histologisk vurdering af ratio mellem tubulusdannende og sarkomatoidt udseende Sertoliceller, skelnes for det første mellem højt, intermediært og lavt differentieret SLCT som følger (1, 22, 23):

1) **Højt differentieret SLCT**: Velafgrænset. Lobulær arkitektur. Epitelialt udseende Sertoliceller i tubuli; ingen betydende atypi, få mitoser. Intet sarkomatoidt udseende, men fibromatøst bindevævsstroma med Leydigceller. Ingen retiforme, heterologe, intermediært- eller lavt differentierede områder.

2) **Intermediært differentieret SLCT**: Overordnet ofte nodulær/ lobulær arkitektur (”mørk og lys” / hyper- og hypocellulær) med Sertoliceller i reder (evt. tubuli) med let til moderat atypi og som regel med Leydigceller i periferien af lobuli.

3) **Lavt differentieret SLCT**: Dominans af sarkomatoid, (hyper-)cellulær Sertolicellekomponent med hyperkromatiske kerner og mitoser (>10/10HPF) (24). Ofte kun en mindre komponent med intermediær differentiering og få tubuli (solide el. med lumen) og få Leydigceller.
   Herudover klassificeres yderligere 2 vigtige morfologier, som er forekomst af heterologe elementer og forekomst af retiformt vækstmønster. Begge mønstre er negative prognostiske faktorer. Førstnævnte forekommer i intermediært og lavt differentierede SLCT. Samme gør sidstnævnte, men denne eksisterer også i en ren form (1, 22).

4) **SCLT med heterologe elementer**: Heterologe komponenter, ses oftest som morfologi i intermediært eller lavt differentierede tumorer og forekommer i 20% af SLCT (1). Hyppigst ses benigne, mucinøse, gastrointestinale kirtelstrukturer. Dog kan der ses udvikling af borderlineforandringer eller karcinom. Sjældnere ses fx karcinoid tumor eller heterologe, mesenkymale elementer, som brusk eller skeletmuskelceller.

5) **SCLT med retiformt mønster**: Rete testislignende arkitektur med anatomoserende spalter, cyster og papillære strukturer af stroma beklædt med ofte et lag Sertoliceller. Vækstmønsteret kan ses isoleret som ren retiform SLCT eller som arkitektonisk komponent i intermediært- eller lavt differentierede tumorer. SLCT har mange arkitektoniske varianter fx cystisk, mikrocystisk, tubulocystisk, papillær, trabekulær og pseudoendometrioid medførende mange differentialdiagnoser.

<u>Molekylære fund:</u>
I de senere år er der fremkommet data, som viser, at SLCT har 3 molekylære subtyper. Mutation i FOXL2 og DICER1 udelukker gensidigt hinanden:

- DICER1 muteret (ses i gruppe 2-5, ofte yngre ptt.)

- FOXL2 muteret (ses i gruppe 2-3, postmenopausale ptt.)
- DICER1/FOXL2 – vildtype (ses i gruppe 1-3, intermediær aldersgruppe)

Udover ovenstående 5 grupper, kan SLCT helt overordnet morfologisk anskues i to hovedgrupper (25), således at man opfatter intermediært differentierede, lavt differentierede og retiforme tumorer som dele af samme morfologiske spektrum, i det der ofte ses en blanding af de tre morfologier i den enkelte tumor. Højt differentieret SLCT indtager en separat position, og forekommer isoleret. Inddelingen i disse to hovedgrupper understøttes af molekylære studier, som peger i retning af, at grupperne repræsenterer 2 forskellige tumortyper (25) med hver deres molekylære patogenese.

I litteraturen angives varierende tal for forekomst af DICER1 mutation i alle SLCT samlet på ca. 65% (60-100 %), hvor der nævnes mulig bias i casesammensætningen som årsag til den meget høje mutationsforekomst i nogle publikationer. DICER1 mutation ses ikke i højt differentierede SLCT (22, 25-29).

Af tumorer med DICER1 mutation vil op til 50-69% (26, 29) have germline loss of function mutation, som det kan ses ved DICER1 syndromet, som også er associeret til forskellige andre neoplasier. Herudover oftest tillige somatisk hot spot mutation, som fungerer som ”second hit” (12).

Det er arbejdsgruppens opfattelse, at påvist DICER1 mutation understøtter diagnosen intermediært- / lavt diff. eller retiform SLCT og kan udnyttes differentialdiagnostisk i den rette kontekst. Rutinemæssig mutationsanalyse bør udføres når diagnosen SLCT (de nævnte 3 typer) stilles.

Patienter med påvist DICER1 mutation bør henvises til genetisk udredning /rådgivning (12).

FOXL2 mutation er associeret til SLCT hos ældre (gennemsnitsalder 79.5 år og ofte med østrogenmanifestation) og er sjælden (8%) (22). Kan ikke udnyttes differentialdiagnostisk, når adult granulosacelletumor (AGCT) er differentialdiagnose. FOXL2 mutation ses ikke i højt differentierede SLCT (25, 30).

Tabel 8 – Immunhistokemiske markører for Sertoli- og Leydigceller

	CK7	**EMA**	**CK-AE**	**Inhib/calret/SF1**	**Actin**	**FOXL2**	**WT1**	**Melan-A**
Sertoliceller	-	-	+	+	+/-	+	+	-/((+))
Leydigceller	-	-	- / ((+))	+	-/((+))	-/ ((+))	-/((+))	+

Tabel 9 – Immunhistokemiske markører for Sertoli-Leydigcelle tumor

-	CK7	EMA	PAX8 *	AFP	SALL4	Synaptofysin			
+	CK pan	VIM	Inhibin/SF1/calretinin	FOXL2 (SC*)	CD56	WT1 (SC*)	CD99	Melan-A (LC**)	Heterologe elementer profil som primært organ

** Det er arbejdsgruppens opfattelse, at PAX8 er negativ i begge celletyper, og at man i praksis kan udnytte det differentialdiagnostisk, men der mangler data. * SC: sertoliceller, ** Leydigceller*Reticulin mangler helt eller omgiver reder af celler. Ingen pericellulær reticulinfarvning (31).

Tabel 10 – Udvalgte differentialdiagnoser for Sertoli-Leydigcelle tumor (SLCT)

Tumortype	Udvalgte differentialdiagnoser, immunfarvninger og morfologiske karakteristika
Højt differentieret SLCT	**Adenokarcinom**: Atypi/mitoser, +EMA, - sex cord-stromale markører. Ingen forekomst af Leydigceller (LC). **Sertolicelletumo**r: Ingen til få LC. **Sex cord tumor med annulære tubuli**: Tubuli omgiver PAS positivt basalmembranlign. materiale.
Intermediært differentieret SLCT	**Endometrioidt adenokarcinom** (med sex cord like differentiering): Ingen LC i lobulis periferi. Endometrioide træk som planocellulær- eller sekretorisk differentiering/baggrund af endometrioidt adenofibrom og endometriose + PAX8, CK7 og EMA. **Metastatisk adenokarcinom:** (især m. tubulær arkitektur, øvre GI kanal/Kruckenberg tumor). Ofte bilateralitet, intracytoplasmatisk mucin / signetringceller, + EMA, evt. CK7, CK20 og CDX2. Betydelig atypi. **Adult granulosacelletumor** (AGCT): (især med rigeligt fibromatøst stroma og/eller luteinceller): Luteinceller spredt fordelt. Karakteristisk arkitektur: Call-Exner /mikrofollikulær/"watered silk"/follikler. Rigelig udtagning overvejes. Ingen LC i nodulis periferi eller karakteristisk lobulær arkitektur i ødematøst stroma. IHC og mutation i FOXL2 ikke diff.diagnostisk. Reticulinfarvning: Markerer karakteristiske cellegrupper ved AGCT; kan være helt negativ (eller i cellegrupper) v. SLCT. Ikke differentialdiagnostisk anvendelig. **Carcinoid tumor** (trabekulær): Bredere og længere trabekler med kernerne vinkelret på længdeaksen, områder m insulær arkitektur, baggrund af teratom. Fravær af hypercellulært stroma. + synaptofysin.
Lavt differentieret SLCT	**Fibrom /thecom**: Leydigceller mangler helt. Pericellulær reticulinfarvning.
SLCT med heterolog komponent	**Immaturt teratom:** Baggrund af maturt teratom (ex. respirationsvejsepitel, hud m. adneksstrukturer og neuroektodermalt væv). **Karcinosarkom:** Malignt udseende epitelial komponent (high-grade Müller type), ældre ptt. Atypisk, neoplastisk udseende (ikke føtal type) brusk. **Primær mucinøs ovarietumor:** EMA (evt. + PAX8). Sjældent sex cord stromal proliferation (ingen omgivende atypisk sex cord (SC) komponent eller LC) i tumors periferi.
Retiform SLCT	**Blommesækstumor:** + SALL4, glypican3 og AFP, - sex cord stromale markører. Mangler LC. Rigelig udtagning. Ingen områder med karakteristisk intermediært-/lavt diff. SLCT udseende. **Low grade serøs neoplasi**, (Især borderline tumor). + PAX8, CK7 og EMA, - sex cord stromale markører. Hierarkisk forgrenende papiller. Tufting og ciliering af tumorcellerne. Ingen områder med karakteristisk intermediært-/lavt diff. SLCT udseende.

Stadium og dernæst differentieringsgrad er de vigtigste prognostiske faktorer ved SLCT. Højt differentierede tumorer er stort set altid benigne, mens ca. 10 % af de moderat differentierede og 60 % af de lavt differentierede tumorer har et malignt forløb. Ca. 20 % af tumorer med et retiformt mønster er maligne (1, 2).

Gynandroblastom
Ekstremt sjælden tumor, som indeholder både elementer af SLCT og af adult granulosacelletumor, hvor hver komponent udgør min. 10% af tumorvævet. Begge tumorelementer skal beskrives, og andelen af hver tumortype i det samlede væv estimeres (1, 22).

Uklassificeret sex cord-stromal celle tumor, NOS.
Eksklusionsdiagnose. Sex cord-stromal tumor, NOS, som ikke er karakteristisk for en specifik tumor type. Tumorerne har et vækstmønster som hverken er karakteristisk for ovariel eller testikulær uddifferentiering (1, 2).

6. Makroskopisk udskæringsprocedure

Der henvises til gældende retningslinje for Patologiprocedure for epitelial ovariecancer, der findes på www.dgcg.dk.

Af hensyn til forbedret diagnose og opfølgning fremhæves vigtigheden af udtagelse af væv til Dansk Cancer Biobank, http://www.cancerbiobank.dk/.

7. FIGO klassifikationen

Der henvises til gældende FIGO på dansk gynækologisk cancergruppes hjemmeside under retningslinjer for ovariecancer (www.dgcg.dk).

8. Kodevejledning

Der henvises til gældende SNOMED-kodning af tuba-, ovarie og peritonealcancer, der findes på www.dgcg.dk.

9. Revision og konsultation

Da de maligne non-epiteliale ovarietumorer er sjældne og vanskelige at diagnosticeres, skal de af hensyn til oparbejdelse af erfaring og diagnostisk ensretning altid revideres på en patologiafdeling med tilknytning til de danske gyn-onkologiske centre (Rigshospitalet, Århus, Odense og Aalborg). Hertil kan man også sende vanskelige prøver til konsultation, såfremt man har overvejet, men er usikker på diagnosen inden for spektret af maligne non-epiteliale ovarietumorer.

10. Litteratursøgning

Patologivejledningen er helt overvejende baseret på WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs og Blaustein´s Pathology of the Female Genital Tract. De øvrige artikler som der refereres til, er generelt baseret på relativt få cases, da der ofte er tale om sjældne tumorer. Litteratursøgningen er foretaget i PubMed, Embase samt anvendt litteratur fra tidligere retningslinje samt fra fundne referencer i den fremsøgte litteratur.

11. Referencer

1. Herrington CS. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th edition. ed. Editorial Board WCoT, editor: International Agency for Research on Cancer; 2020.
2. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 7th 2019. ed. Cham: Springer International Publishing; 2019.
3. Baandrup U, Prætorius Clausen P, Fenger C, Græm N, Krag Jacobsen G. Klinisk patologi. København: FADL; 2002.
4. Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer treatment reviews. 2008;34(5):427-41.
5. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in Women: Analysis of a Case Series With Genotyping. The American journal of surgical pathology. 2017;41(12):1593-606.
6. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary Ovarian Carcinoid Tumors. Gynecologic oncology. 1996;61(2):259-65.
7. Ramalingam P. Germ Cell Tumors of the Ovary: A Review. Seminars in diagnostic pathology. 2023;40(1):22-36.
8. Nogales FF, Dulcey I, Preda O. Germ Cell Tumors of the Ovary An Update. Archives of pathology & laboratory medicine (1976). 2014;138(3):351-62.
9. Rosenbaum JN, Guo Z, Baus RM, Werner H, Rehrauer WM, Lloyd RV. INSM1A A Novel Immunohistochemical and Molecular Marker for Neuroendocrine and Neuroepithelial Neoplasms. American journal of clinical pathology. 2015;144(4):579-91.
10. Russell P, Farnsworth A, Ferrier A. Sex cord-stromal tumors. Introduction, clinical perspective, and principles of management. 2. ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997. 396 p.
11. Lim D, Oliva E. Ovarian sex cord-stromal tumours: an update in recent molecular advances. Pathology. 2018;50(2):178-89.
12. Ordulu Z. Update on Ovarian Sex Cord–Stromal Tumors. Clinics in laboratory medicine. 2023;43(2):245-74.
13. Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the Most Sensitive and Robust Immunohistochemical Markers in Different Categories of Ovarian Sex Cord-stromal Tumors. The American journal of surgical pathology. 2009;33(3):354-66.
14. Deavers MT, Malpica A, Liu J, Broaddus R, Silva EG. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: An Immunohistochemical Study Including a Comparison of Calretinin and Inhibin. Modern pathology. 2003;16(6):584-90.
15. Oliva E, Garcia-Miralles N, Vu Q, Young RH. CD10 Expression in Pure Stromal and Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary: An Immunohistochemical Analysis of 101 Cases. International journal of gynecological pathology. 2007;26(4):359-67.
16. Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, Vang R. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor - A study of 160 cases. The American journal of surgical pathology. 2007;31(2):255-66.
17. Baker PM, Oliva E. Immunohistochemistry as a tool in the differential diagnosis of ovarian tumors: an update. Int J Gynecol Pathol. 2005;24(1):39-55.
18. Zhao C, Barner R, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Vang R. SF-1 is a Diagnostically Useful Immunohistochemical Marker and Comparable to Other Sex Cord-Stromal Tumor Markers for the Differential Diagnosis of Ovarian Sertoli Cell Tumor. International journal of gynecological pathology. 2008;27(4):507-14.

19. Trecourt A, Donzel M, Alsadoun N, Allias F, Devouassoux-Shisheboran M. Relevance of Molecular Pathology for the Diagnosis of Sex Cord-Stromal Tumors of the Ovary: A Narrative Review. Cancers. 2023;15(24):5864.
20. Huvila J, Gilks CB. Granulosa cell tumor-juvenile: PathologyOutlines.com; 2025 [updated 8 January 2025. Available from: https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorgctjuv.html.
21. Young RH. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. Pathology. 2018;50(1):5-15.
22. Nucci MR, Parra-Herran C. Gynecologic Pathology. Second edition. ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.
23. Young RH, Scully RE. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. A clinicopathological analysis of 207 cases. The American journal of surgical pathology. 1985;9(8):543-69.
24. Soslow RA, Tornos C. Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors. 1. Aufl. ed. New York, NY: Springer Science + Business Media; 2011.
25. McCluggage WG, Rivera B, Chong A-S, Clarke BA, Schultz KAP, Dehner LP, et al. Well-differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors (SLCTs) Are Not Associated With DICER1 Pathogenic Variants and Represent a Different Tumor Type to Moderately and Poorly Differentiated SLCTs. The American journal of surgical pathology. 2023;47(4):490-6.
26. de Kock L, Terzic T, McCluggage WG, Stewart CJR, Shaw P, Foulkes WD, et al. DICER1 Mutations Are Consistently Present in Moderately and Poorly Differentiated Sertoli-Leydig Cell Tumors. The American journal of surgical pathology. 2017;41(9):1178-87.
27. Goulvent T, Ray-Coquard I, Borel S, Haddad V, Devouassoux-Shisheboran M, Vacher-Lavenu M-C, et al. DICER1 and FOXL2 mutations in ovarian sex cord-stromal tumours: a GINECO Group study. Histopathology. 2016;68(2):279-85.
28. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SWG, Senz J, Yang W, Prentice L, et al. Recurrent Somatic DICER1 Mutations in Nonepithelial Ovarian Cancers. The New England journal of medicine. 2012;366(3):234-42.
29. Schultz KAP, Harris AK, Finch M, Dehner LP, Brown JB, Gershenson DM, et al. DICER1-related Sertoli-Leydig cell tumor and gynandroblastoma: Clinical and genetic findings from the International Ovarian and Testicular Stromal Tumor Registry. Gynecologic oncology. 2017;147(3):521-7.
30. Karnezis AN, Wang Y, Keul J, Tessier-Cloutier B, Magrill J, Kommoss S, et al. DICER1 and FOXL2 Mutation Status Correlates With Clinicopathologic Features in Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. The American journal of surgical pathology. 2019;43(5):628-38.
31. Buza N. Sertoli-Leydig cell tumor: PathologyOutlines.com; 2021 [updated 26 August 2021. Available from: https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorsertolileydig.html.

12. Metode

Litteratursøgning

Patologivejledningen er helt overvejende baseret på WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (1) og Blaustein´s Pathology of the Female Genital Tract (2). De øvrige artikler som der refereres til, er generelt baseret på relativt få cases, da der ofte er tale om sjældne tumorer. Litteratursøgningen er foretaget i PubMed.

Litteraturgennemgang

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

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

Ingen

Høring

.Har ikke været i offentlig høring

Godkendelse

Faglig 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

Administrativ godkendelse:
21. januar 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Anbefalingen er ikke forbundet med betydelige merudgifter

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

- Nina Karnøe Bentzer, Patologi, Afdelingslæge, Odense Universitetshospital
- Elisabeth Kristensen, Patologi, Overlæge, Rigshospitalet
- Julie Brask, Patologi, Overlæge, Rigshospitalet

Ovenstående har ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Opdateres i DGCG regi.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 10 af skabelonen.

13. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DGCG i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut, idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

.

14. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut. 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, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. 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:

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

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

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 Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut