Patologisk anatomisk procedure - endometriecancer

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
25. januar 2024 (DGCG)
Administrativ godkendelse
17. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. december 2025

INDEKSERING
DGCG, endometrieceancer, patologi, anatomi

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 3
Patologiprocedure 3
2. Introduktion 4
3. Grundlag 5
Histopatologiske tumortyper 5
Histologiske typer af adenokarcinom 6
Histologiske typer af forstadier til endometriekarcinom 10
Histologiske typer af uterint sarkom 11
Typiske immunprofiler og genotyper 13
Gradering af adenokarcinom 15
Makroskopisk procedure 16
Mikroskopi procedure 20
Simultant adenokarcinom i endometrium og ovarium 25
Undersøgelse af lymfeknuder 26
Undersøgelse af skyllevæske 27
Lynch syndrom og endometriecancer 28
Analyse af MMR og MSI 28
Risikostratificering med integrerede molekylære markører 29
4. Referencer 33
5. Metode 39
6. Monitorering 40
7. Bilag 40
8. Om denne kliniske retningslinje 41

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 (D)**

2. Introduktion

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Mere specifikt skal denne retningslinje bruges til at at sikre korrekt og højest mulig kvalitet af patologibesvarelse, der er væsentlig i forhold til diagnosticering, efterbehandling, opfølgning og prognose.

Patientgruppe

Patienter med endometriecancer.

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. Heriblandt hovedsagelig onko-gynækologer, onkologer og især patologer.

3. Grundlag

Histopatologiske tumortyper

I henhold til WHOs tumor klassifikation fra 2020 (2) kan endometriekarcinomer inddeles i type I og type II, som har forskellig histologisk morfologi, patogenese, genetisk profil og prognose. Type I karcinomer er endometrioidt adenokarcinom, grad 1 og 2, samt varianter heraf, og prototypen på type II karcinom er serøst adenokarcinom, men clear celle adenokarcinom opfattes også som type II. Type I karcinomer udvikles i et østrogen-rigt miljø med atypisk hyperplasi som forstadium. Type II karcinomer er østrogen uafhængige og udvikles i det atrofiske endometrium. Serøst adenokarcinom er associeret til TP53 mutation. Generelt set er prognosen markant bedre for type I end for type II karcinom. Endometrioidt adenokarcinom grad 3, karcinosarkom, udifferentieret karcinom, dedifferentieret karcinom og neuroendokrint karcinom er typer af endometriekarcinom, der ikke kategoriseres som type I eller II, men som alle er kendetegnet ved at have en prognose, der bedst kan sammenlignes med type II karcinomer. Imidlertid er der betydelig klinisk, patologisk og molekylær overlap mellem tumortyperne og denne kategorisering er ikke velegnet til risikostratificering [1]. Nyere studier baseret på hierarkisk cluster analyse af SCNA (somatic copy number alterations) har resulteret i The Cancer Genome Atlas (TCGA), der integrerer genomisk karakterisering og definerer fire subtyper; 1) POLE ultramuterede (7,3 %), associeret med god prognose, 2) mikrosatellit instabile (28,0 %), associeret med intermediær prognose, 3) 'copy-number low' (25,9 %), associeret med intermediær prognose og 4) 'copy-number high'(38,8 %) med TP53 mutation, associeret med dårlig prognose (3). Til integrationen af genomisk karakterisering foreslås brug af surrogat markører ved hjælp af immunhistokemi til identifikation af TP53 mutation og mikrosatellit status sammen med molekylær analyse for POLE-mutation (1,2). Disse undersøgelser kan foretages på enten tumorvæv fra operationspræparatet eller på tumorvæv fra præoperativt materiale. Det er arbejdsgruppens vurdering, at det er hensigtsmæssigt at disse undersøgelser så vidt muligt foretages på centre, der modtager operationspræparaterne.

Den præoperative diagnose er fortsat vigtig, da den oftest vil være afgørende for det primære behandlingsvalg (4). Tumor klassificeres efter WHO 2020 med angivelse af tumortype, såfremt der er tilstrækkeligt tumorvæv til stede. Specielt er det vigtigt at angive, om der findes endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear celle adenokarcinom, karcinosarkom eller udifferentieret karcinom, uanset hvor lille den procentmæssige andel er, da det har konsekvens for typen af operativt indgreb. Desuden er det vigtigt at skelne mellem atypisk hyperplasi og endometrioidt adenokarcinom grad 1, da atypisk hyperplasi behandles med hysterektomi, medens der suppleres med yderligere staging (sentinel node) ved endometrioidt adenokarcinom grad 1. Endometrioidt adenokarcinom og varianter heraf skal graderes (se nedenfor), når mængden af tumorvæv tillader dette. Graderingen angives som bedste skøn i mikroskopibeskrivelsen, anføres i diagnosen med SNOMED-kode, og bliver herved en foreløbig gradering. Den endelige tumorklassifikation og grad (hvor det er relevant) angives med SNOMED-kode i hysterektomipræparatet efter den samlede vurdering af præoperativt materiale og tumorrest i uterus.

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

Uterine sarkomer er sjældne tumorer, der udgår enten fra endometriestroma eller myometriet. Hyppigst er leiomyosarkomet, som kan opdeles i flere undertyper. Dertil kommer STUMP (Smooth muscle tumour of unknown malignant potential), ifølge WHO 2020 frarådes termen atypisk glat muskelcelle neoplasm. Det bizarre leiomyom, som tidligere blev kaldt atypisk leiomyom, nævnes nu under variant-leiomyomer med sædvanligvis benignt forløb. Endometriestroma sarkomer inddeles i lavmaligne og højmaligne sarkomer, hvor lavmalignt endometriestroma sarkom er den næsthyppigste uterine maligne mesenkymale tumor, mens højmalignt sarkom er en sjælden tumor.

Histologiske typer af adenokarcinom

Faktaboks
Histologiske typer: • Endometrioidt adenokarcinom, 80 % • Serøst adenokarcinom, 10 % • Clear cell adenokarcinom, <10 % • Karcinosarkom, ca. 5 % • Blandingstumor, ca. 10% • Udifferentieret/dedifferentieret ca. 2% • Andre sjældne
Endometrioidt adenokarcinom graderes i grad 1-3. Serøst adenokarcinom, clear celle adenokarcinom, karcinosarkom, dedifferentieret karcinom og udifferentieret karcinom graderes ikke.
Det har afgørende betydning for behandlingsvalg, at man ved præoperativ diagnostik skelner mellem endometrioidt adenokarcinom grad 1-2 og de øvrige histologiske typer af karcinom.
I mange tilfælde er det nødvendigt at verificere tumortypen ved immunhistokemisk undersøgelse.
Diagnosen serøst intraepitelialt karcinom (SEIC) ligestilles med serøst adenokarcinom i endometriet og behandles på samme måde.
Blandingstumorer (mixed celle adenokarcinom) er mere sjældne end tidligere antaget, og diagnosen skal verificeres immunhistokemisk med påvisning af forskellige immunprofiler i tumorkomponenterne. Andelen af hver komponent angives i procent ved både præoperativt materiale og hysterektomipræparat.

Endometrioidt adenokarcinom:

Den hyppigste tumortype i endometriet er det endometrioide adenokarcinom, som er et kirteldannende adenokarcinom opbygget af cylindroide, atypiske celler. Tumor graderes som grad 1, 2 eller 3 på basis af vækstmåde og kernepleomorfi (se nedenfor). Kernepleomorfi er sædvanligvis let til moderat med uanselige nukleoler, undtagen ved grad 3 endometrioidt adenokarcinom. Mitosetallet er meget variabelt. Der findes varianter af det endometrioide adenokarcinom, hvor de hyppigste er endometrioidt adenokarcinom med planocellulær uddifferentiering og med sekretorisk eller mucinøs differentiering. Af mindre hyppige varianter kan nævnes endometrioidt adenokarcinom af villoglandulær, sertoliform eller mikroglandulær type. Planocellulær uddifferentiering er hyppigt til stede i endometrioidt adenokarcinom, og kan imitere områder med solid tumorkomponent, hvilket er en udfordring ved graderingen. Den immature variant, såkaldt morula og den meget modne evt. keratiniserende type er sædvanligvis lette at diagnosticere korrekt, mens ikke-keratiniserende foci er vanskelige at adskille fra solidt adenomatøst tumorvæv, selv med anvendelse af immunhistokemi. Når immunhistokemisk undersøgelse udføres vil farvning for østrogen- og progesteronreceptor være positiv i størstedelen af endometrioide adenokarcinomer, mens begge markører oftest er negative eller har mindre kraftig og fokal reaktion ved planocellulær uddifferentiering. P63 er positiv i de fleste tilfælde af planocellulær uddifferentiering (med eller uden keratinisering), mens tilfælde med moruladannelse oftest er negativ eller kun fokalt positiv i periferien af området, hvilket understøtter teorien om, at morula ikke repræsenterer typisk matur planocellulær uddifferentiering, men derimod et immaturt forstadium. CDX2 og CD10 er oftest positiv i moruladannelse, mens en matur planocellulær komponent vil være negativ eller kun fokalt positiv. CDX2 er typisk negativ i endometriekarcinom uden planocellulær uddifferentiering (5-7). Endometrioidt adenokarcinom kan imitere andre tumortyper, blandt andet serøst adenokarcinom og clear celle adenokarcinom, og i tvivlstilfælde anbefaler arbejdsgruppen brug af relevante immunhistokemiske markører med henblik på verificering af korrekt tumortype. Ved lavt differentierede tumores giver påvisning af planocellulær uddifferentiering større sandsynlighed for endometrioidt adenokarcinom fremfor andre karcinomtyper (1).

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

Mucinøst adenokarcinom:

I WHO´s tumor klassifikation fra 2020 (1) kategoriseres det mucinøse adenokarcinom udelukkende som gastrisk (gastrointestinal)-type, der er meget sjælden, mens endometrioidt adenokarcinom med mucinøs uddifferentiering udelukkende klassificeres som endometrioid adenokarcinom, uanset udbredning af den mucinøse komponent.

Serøst adenokarcinom:

Det serøse adenokarcinom regnes som prototypen på en type II tumor, og er typisk opstået i atrofisk endometrium eller i polyp (7). Morfologisk ses kompleks papillær og/eller glandulær arkitektur, udtalt kernepleomorfi, irregulær kernemembran, vesikulært eller hyperkromatisk nukleoplasma, prominerende

nukleoler, talrige mitoser også atypiske og evt. hobnail morfologi. Immunhistokemisk er det serøse adenokarcinom associeret med abberant p53 ekspression (se afsnit om immunhistokemi)

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

I langt størstedelen af serøse adenokarcinomer påvises TP53 mutation (11), og i kohorten, der dannede grundlaget for The Cancer Genome Atlas (TCGA), blev alle serøse adenokarcinomer kategoriseret i subgruppen ”copy number high”, altså med TP53 mutation (12). Yderligere er der muligt sammenhæng med germline og somatisk BRCA-mutationer (13).

Serøst endometrielt intraepitelialt karcinom (SEIC) omtales af nogle forfattere som forstadium til serøst adenokarcinom i endometriet og termen serøst adenokarcinom in situ har været brugt, men WHO (2) understreger, at selvom der ikke kan påvises invasion, skal SEIC opfattes som karcinom, der – ligesom andre karcinomer – har potentiale til at metastasere. SEIC er i litteraturen også kendt som minimal uterine serous cancer (MUSC). Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen SEIC anvendes indtil videre.
SEIC kan ses sammen med serøst adenokarcinom fx i periferien heraf, og er væsentlig mere sjælden at se alene. Læsionen kan være ganske lille og fokal, og udvikles typisk i polypper eller i atrofisk endometrium, hvor overfladeepitel og/eller kirtler involveres, men uden at der ses stromal invasion. SEIC har en cytologisk og immunhistokemisk profil, som er identisk med serøst adenokarcinom (se ovenstående).
Skelnen mellem SEIC og serøst adenokarcinom med tidlig stromal invasion er ofte vanskelig, og det tilrådes at anvende betegnelsen serøst adenokarcinom, hvis der ses konfluerende kirtelvækst (1).
Til trods for at SEIC ikke er invasiv, kan sygdommen have ekstrauterin udbredning og dermed potentielt dårlig prognose. Studier har vist, at forekomsten af dissemineret sygdom ved SEIC kan være så høj som 33-48 % (11-13).

Disseminering kan være resultatet af implantation af eksfolierede tumorceller, som passerer igennem tuba, vaskulær spredning eller synkrone primære tumorer (multicentricitet). Ved påvisning af SEIC i endometrieskrab eller lignende materiale foregår udredning og behandling på samme måde som ved endometrialt serøst adenokarcinom (14).

Clear celle adenokarcinom:
Clear celle adenokarcinom opbygges af kubiske, polygonale eller ’hobnail’-formede celler med klart eller eosinofilt cytoplasma arrangeret i papillært, tubulocystisk eller solidt vækstmønster, oftest med blandet vækstmønster og med, i hvert fald fokalt, stor kerneatypi. Denne tumor er relativt sjælden, og har prognose som en type II tumor. Vanskeligheder med at skelne clear celle adenokarcinom fra serøst adenokarcinom eller fra sekretoriske eller planocellulære varianter af det endometrioide adenokarcinom har vanskeliggjort

undersøgelser af disse tumorer. I modsætning til det endometrioide adenokarcinom grad 1 og 2 vil clear celle adenokarcinom hyppigst være østrogen- og progesteronreceptor negativ, mens nyere studier har vist, at op til en tredjedel af clear celle adenokarcinomer udviser aberrant P53 ekspression (19). HNF-1B er oftest diffus positiv og Napsin A fokalt positiv ved clear celle adenokarcinom (15, 16), men da disse markører også kan være positive i fx benignt endometrium, skal man sikre sig, at morfologien er forenelig med clear celle adenokarcinom. Der er desuden beskrevet ekspression af P504S i 75-88% af clear celle adenokarcinomer, oftest i størstedelen af tumorcellerne (22). Abnorm ekspression af PTEN, ARID1A og MMR protein ses hyppigt i clear celle adenokarcinom (som i endometrioide adenokarcinomer), men forekommer kun sjældent i serøse adenokarcinomer (10).

Karcinosarkom:

Karcinosarkom er en bifasisk tumor med blandet epitelial og mesenkymal morfologi, som indeholder en malign epitelial og sarkomatøs komponent. Tumor blev tidligere betragtet som et sarkom, men klassificeres i dag som et metaplastisk karcinom med transformation af karcinom- til sarkomceller og er et eksempel på epitelial-mesenkymal transition. Tumor har et spredningsmønster som endometriekarcinomer med type II histologi, og der ses ekstrauterin sygdom hos 35 % på diagnosetidspunktet (17). Tumor er ofte en polypoid proces, der udfylder hele uterinkaviteten. Histologisk er tumor opbygget af karcinom (oftest endometrioid og/eller serøs type) og sarkom (oftest et højmalignt non-specifikt sarkom). I den sarkomatøse komponent kan ses heterologe elementer som rhabdomyosarkom, kondrosarkom og sjældent osteosarkom i 50 % af tilfældene. Neuroektodermal differentiering kan forekomme i sjældne tilfælde. Det skal anføres i mikroskopibeskrivelsen om sarkomkomponenten er homolog eller heterolog, da heterologe karcinosarkomer, især rhabdomyosarkom, muligvis er mere aggressive tumorer (18). Ved metastatisk sygdom ses epitelial morfologi i 69 % af tilfældene, mens både epiteliale og sarkomatøse komponenter ses ved 25 % og sarkomatøs komponent alene ved kun 6 % (19).

I kohorten, der var grundlag for The Cancer Genome Atlas, klassificeredes 60-78% af karcinosarkomerne som ”copy-number-high”, 22-38% som “copy-number-low” og <5% klassificeres som “ultramuterede” (POLE) eller ”hypermuterede (mismatch repair-deficient) (26,27).

Blandingstumorer:

Nyere undersøgelser tyder på, at blandingstumorer er sjældne og udgør omkring 10% af endometriecancer (28). WHO 2020 definerer blandingstumor (mixed celle adenokarcinom) som en tumor, der indeholder to eller flere rumligt adskilte histologiske typer, hvor mindst en tilhører type II histologi. Tumors morfologiske træk kan give mistanke om blandingstumor, men tumortyperne skal verificeres immunhistokemisk jvf. ovenfor. Uanset procentuel størrelse skal forekomst af højrisiko komponent give anledning til at anvende diagnosen blandingstumor, idet selv den mindste andel vil give forværret prognose. Blandingstumores betragtes derfor alle som høj-risiko tumores (29-30b). Mængden af de forskellige histologityper angives procentuelt, og alle karcinomtyper kodes. Mhp. molekylær risikostratificering finder arbejdsgruppen det hensigtsmæssigt, at der foretages undersøgelse på hver tumortype ved blandingstumores, se afsnit om molekylær risikostratificering.

Neuroendokrine tumorer:

Neuroendokrine tumorer er sjældne tumorer i endometriet og beskrives i WHO 2020 (1) i et særskilt kapitel med generel beskrivelse for alle gynækologiske lokalisationer. De inddeles i lav-maligne neuroendokrine

tumorer (karcinoide tumorer) og høj-maligne neuroendokrine karcinomer (småcellet og storcellet neuroendokrint karcinom). Ved immunhistokemisk undersøgelse vil småcellede neuroendokrine karcinomer i varierende omfang være positive i de mere specifikke neuroendokrine markører chromograninA og synaptofysin og med dot-like reaktion for cytokeratin. Det storcellede neuroendokrine karcinom kræver tilstedeværelse af neuroendokrint vækstmønster samt ekspression af en eller flere af de neuroendokrine markører (synaptofysin, chromogranin A og CD56), i > 10 % af de neoplastiske celler. Man skal dog være opmærksom på, at CD56 ikke er særlig specifik, og derfor sjældent kan stå alene (1).

Andre, sjældne typer:

Udifferentieret karcinom er en sjælden og højmalign epitelial tumor uden tegn på differentiering, som indeholder små til middelstore dyskohæsive tumorceller arrangeret i strøg, og som morfologisk kan minde om malignt lymfom. Der er oftest > 25 mitoser/10HPF. Der er tegn på epitelial differentiering i kun få, spredte tumorceller, der ses med intens EMA og CK18 ekspression. Tumor er vimentin positiv, mens østrogen- og progesteronreceptor samt E-cadherin er negative. Chromogranin og synaptofysin kan ses i spredte tumorceller. I 50 % af udifferentieret karcinom kan der påvises tab af mindst et MMR-protein. Aberrant p53 eks-pression ses ikke. Tumor er negativ for aktin, desmin, myogenin, bcl-2 og PAX8 (10).

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

Mesonefrisk adenokarcinom, mesonefrisk-lignende adenokarcinom, primært planocellulært karcinom og primært mucinøst adenokarcinom af gastrisk (gastrointestinal) type er yderst sjældne tumores, og der henvises til kapitel i WHO's tumor klassifikation 2020 [1]

Histologiske typer af forstadier til endometriekarcinom

Faktaboks
Endometriehyperplasi klassificeres efter WHO 2020 i to grupper: atypisk hyperplasi og hyperplasi uden atypi.
Atypisk hyperplasi anføres som synonymt med EIN i WHO, men arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen atypisk hyperplasi anvendes indtil videre.
Det er vigtigt at skelne mellem atypisk hyperplasi og serøst intraepitelialt karcinom (SEIC), da udredning og behandling er forskellig.

Endometriehyperplasi klassificeres efter WHO 2020 i to grupper: hyperplasi uden atypi og atypisk hyperplasi. Begrebet endometrioid intraepitelial neoplasi (EIN) bruges som synonym til atypisk hyperplasi, og det fremgår, at kriterierne for EIN essentielt er de samme som for atypisk hyperplasi, dvs. øget kirteltæthed og ændret kirtel cytologi med atypi, ligesom reproducerbarhed og risiko for progression til endometrioidt karcinom er

sammenlignelig. I WHO 2020 er der ikke taget stilling til minimumstørrelse af atypisk hyperplasi, men i kriterierne for EIN indgår en minimumstørrelse på 1 mm (20). Arbejdsgruppen anbefaler, at diagnosen atypisk hyperplasi benyttes indtil videre (21). Skelnen mellem hyperplasi uden atypi og atypisk hyperplasi baseres i henhold til WHO stadig på kernepleomorfi, som kan indbefatte kerneforstørrelse, tendens til runde kerner, tab af polaritet og forekomst af nukleoler. Kernepleomorfi er imidlertid variabel både kvantitativt og kvalitativt, og bestemmelse af kernepleomorfi er subjektiv, hvorfor diagnosen atypisk hyperplasi er forbundet med væsentligt intra- og interobservatør variation, hvilket er problematisk. Især metaplasi, som ofte ledsager atypisk hyperplasi, besværliggør stillingtagen til atypi diagnosen. WHO anbefaler, at man ved overvejelser om atypi sammenligner med tilstødende normale kirtler, hvis disse er til stede, eller med hyperplasiområder uden metaplasi. Immunhistokemisk er der påvist tab af PTEN og PAX2 i hhv. 44 % og 71 % ved atypisk hyperplasi, men begge markører kan også tabes i tilsyneladende normalt endometrium. De europæiske guidelines anbefaler, trods dette, anvendelse af PTEN og PAX2 til at skelne atypisk hyperplasi fra benigne tilstande (4). Andre forfattere fraråder rutinemæssig anvendelse af disse markører ved usikkerhed om atypisk hyperplasi (10, 20), da tab af markørerne kan ses i op til 43 % af normale endometrieskrab. Arbejdsgruppen tilslutter sig denne anbefaling. Skelnen mellem endometrioidt adenokarcinom grad 1 og atypisk hyperplasi baseres på fund af stromal invasion, der defineres som tab af stroma mellem kirtler (konfluerende glandulær eller kribriform vækst), ændret endometrie stroma (desmoplastisk reaktion) eller papillær arkitektur (villoglandulær vækst). Der er ikke tilstrækkelig evidens for at kunne anvende en specifik størrelse af læsionen til at differentiere mellem disse diagnoser (22). Der vil være tilfælde, hvor skelnen mellem atypisk hyperplasi og adenokarcinom ikke kan foretages med sikkerhed, og i disse tilfælde må patologibesvarelsen beskrive overvejelserne, og problemstillingen drøftes mellem patolog og gynækolog. Yderligere udredning med fornyet prøvetagning fx som hysteroskopisk vejledte biopsier/resektion kan være relevant. Som SNOMED-koder er nyligt oprettet ny kode for hyperplasiforhold i endometriet; M83802 Atypisk hyperplasi (endometrium), og som tillægskode kan foreslås MÆ0024 Se tekst, medens koden M8380X Endometrioidt adenokarcinom, obs. pro. bør undgås.

Histologiske typer af uterint sarkom

Leiomyosarkom

Den hyppigste sarkomtype i uterus er leiomyosarkom (1-2 % af alle maligne tumorer i uterus), der er defineret som en malign glat muskelcelle tumor, hyppigst opbygget af tenformede celler. Det epitelioide leiomyosarkom og det myksoide leiomyosarkom er mere sjældne varianter af leiomyosarkomet. **Tencellet** leiomyosarkom er opbygget af tenformede og/eller pleomorfe celler med eosinofilt cytoplasma, anordnet i delvist disorganiserede fascikler. Cellulær pleomorfi er oftest udtalt i lavt differentierede områder og multinukleære tumorceller ses i 50 % af tilfældene. Mitoseantallet er oftest på > 10 mitoser/ 10 HPF. I ca. 1/3 af tilfældene ses tumorcelle nekrose, som er karakteriseret ved en skarp overgang fra vitalt til ikke-vitalt tumorvæv og oftest med en bræmme af vitalt tumorvæv omkring kar. Tumorcelle nekrose kan dog være vanskelig at skelne fra hyalin nekrose (infarkt-type nekrose) og der er i flere studier påvist interobservatør variation blandt patologer specialiseret i gynækologisk patologi, ved vurdering af tumorcelle nekrose versus nekrose af infarkt-type. Af denne årsag fremhæves, at såvel cytologisk atypi som mitotisk aktivitet bør være til stede ved diagnosticering af leiomyosarkom, medens tumorcelle nekrose ikke er et krav (23). Karinvasion påvises i 10-20 % af tilfældene og tumors randområde er ofte uskarpt afgrænset. Uterine leiomyosarkomer betragtes histologisk og klinisk

som højmaligne. Gradering af leiomyosarkomer er kontroversiel og der findes i dag ikke et universelt accepteret graderingssystem. **Epitelioide** leiomyosarkomer udviser epitelioidt vækstmønster i form af runde eller polygonale celler med eosinofilt eller klart cytoplasma, anordnet diffust eller i reder og/eller strenge. Der er oftest mindre udtalt atypi og mitoseantal på >4 mitoser/ 10 HPF. **Myksoide** leiomyosarkomer karakteriseres ved myksoide og oftest, i hvert fald fokalt, med hypocellulære områder. Kerneatypien og mitoseantallet varierer, men ifølge WHO's tumorklassifikation (1) bør tilstedeværelsen af cytologisk atypi i ethvert omfang, tumorcelle nekrose eller >1 mitoser pr. 10 HPF give anledning til overvejelser om myksoidt leiomyosarkom (35).
Tumorcellerne ved leiomyosarkom udviser ekspression af desmin, H-caldesmon og glat muskel actin, men ekspression kan være svag og/eller plettet. Ekspression af CD10, EMA og cytokeratin er almindeligt, specielt i epitelioide leiomyosarkomer. Tencelle leiomyosarkom udviser ofte ekspression af østrogen og progesteron receptor og overekspression af P16 og/eller P53 er almindeligt (36,37).

STUMP (smooth muscle tumour of unknown malignant potential)
STUMP repræsenterer en glat muskelcelle tumor, hvis histologiske træk ikke entydigt kan udelukke leiomyosarkom, men som heller ikke opfylder kriterierne for et leiomyom eller varianter heraf.
WHO (1) opstiller generelle guidelines, der dog ikke skal betragtes som strikte kriterier, og opdeler de tencellede varianter indenfor STUMP i 4 grupper: 1) Tumorer med fokal/multifokal eller diffus kerneatypi og 6-9 mitoser pr. 10 HPF samt fravær af tumorcelle nekrose. 2) Tumorer med tumorcelle nekrose og ingen øvrige opfyldte diagnostiske kriterier for leiomyosarkom. 3) Tumorer uden cytologisk atypi eller tumorcelle nekrose men med >15 mitoser pr. 10 HPF. 4) Tumorer med diffus kerneatypi og usikker mitosefrekvens, ofte på grund af hyppig og prominerende karyorrhexis. PHH3 immunfarvning kan være brugbar i evalueringen af mitoser i disse. Angående de epitelioide og myksoide tumores er kriterierne mere strikse (se ovenfor). STUMP tumorer skal betragtes som neoplasmer med muligt malignt potentiale med recidivrate på 0-27 %. Det skal understreges, at diagnosen kun sjældent bør anvendes.

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

Højmalignt endometriestroma sarkom er udviklet fra endometriestroma og er med højmalign, rundcelle morfologi, evt. i kombination med lavmalign tencelle komponent. Tumor er typisk karrig og vokser permeativt ligesom lavmalignt endometriestroma sarkom, men herudover har tumor ofte et konfluerende infiltrativt og destruktivt vækstmønster, hyppigt med invasion i den yderste halvdel af myometriet. Tumor er domineret af

hypercellulære områder opbygget af afrundede eller tenformede celler med udtalt atypi, arrangeret i mere eller mindre veldefinerede celleøer, adskilt af et delikat kapillært netværk. Rundcellerne er karakteriseret ved en moderat mængde eosinofilt, granuleret cytoplasma og let irregulære kerner. Mitoseantallet er typisk på > 10 /10 HPF. Tencelle komponenten har tit fibromyksoide træk. Der er oftest nekrose samt karinvasion. Adenosarkom, udifferentieret sarkom, uterine tumor resembling ovarian sex cord tumor (UTROSECT), inflammatorisk myofibroblastær tumor og perivaskulær epitelioid celle tumor (PECom) er sjældne tumorer, der ikke vil blive omtalt yderligere her, idet der henvises til WHO 2020 (2).

Typiske immunprofiler og genotyper

Adenokarcinom

Endometriekarcinomers immunfænotype varierer i henhold til grad og type, som det fremgår af ovenstående og af nedenstående tabel (tabel 1). Specielt endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear celle adenokarcinom, karcinosarkom og udifferentieret karcinom kan være vanskelige at typebestemme alene på morfologien, og flere studier har vist stor interobservatør variation (15, 24). Et relevant immunhistokemisk panel anbefales derfor anvendt ved morfologisk vanskelige diagnostiske tilfælde (1). Generelt er endometriekarcinomer positive for PAX8, pan-cytokeratin, EMA, CA125, BerEP4, CK7 og vimentin, og hyppigst negative for CK20, WT1 og CEA (1).

Tabel 1. Immunfænotype for endometrie adenokarcinomer i typiske tilfælde

	PGR	ER	p53	p16	HNF1β	Tab af MMR proteiner	Kommentarer/ andre markører
Endometrioidt AC grad 1 og 2	+++	+++	wt	pletvis	+	20-30 %	Tab af PTEN (25, 26)
Endometrioidt AC grad 3	+	++	mut/wt	pletvis	-		Tab af PTEN, TP53 mutation (30 %) Abnorm ARID1A eks-pression (50 %)
Serøst AC	-	-	Mut	Diffus	++	-	PTEN ekspression, 30-44 % er WT1 positive
Clear celle AC	-	-	wt/mut	pletvis	+++*	0-30%	NapsinA positiv Fokalt tab af PTEN og ARID1A (hyppigt)

AC: adenokarcinom. Mut = P53 mutation (aberrant, dvs. blank negativ eller positiv i ≥ 80 % af tumorcellerne)
Wt = wild-type (normal reaktion). Symboler: - = negativ; + = lav ekspression/få cases positive; ++ = moderat ekspression/sjældne cases viser diffuse positivitet/overekspression; +++ = diffus positivitet/overekspression
*:diffus (>70) moderat til kraftig kerne HNF1β farvning (polyklonalt HNF1β fra Sigma)

Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 vil i de fleste tilfælde være diffust positive for østrogen- og progesteron receptor. Reaktionen for p16 og p53 vil forventes at være pletvis positiv med variabel intensitet i 1 - 80 % af tumorcellerne (wild-type TP53), og dermed uden TP53 mutation eller p16 overekspression. 2-5% af grad 1-2 endometrioide adenokarcinom har dog vist at være med aberrant TP53 ekspression (41).
Endometrioidt adenokarcinom grad 3 kan være negativ for østrogen- og progesteronreceptor, er dog beskrevet positiv i op til 50 % af tumorerne. Reaktionen for p53 vil være vild-type i mange tilfælde, men kan dog være muteret i op til 30 %. Nogle endometrioide adenokarcinom med mutations fænotype (enten POLE eller MMRd) udviser subklonal TP53 mutation, der er en erhvervet mutation (42). Subklonal TP53 mutation kan resultere i heterogen ekspression af P53 karakteriseret ved forskellige områder indenfor samme tumor med dels normal vild type p53 ekspression og dels aberrant p53 ekspression. Fortolkningen kan være vanskelig, og i disse tilfælde kan det være relevant at undersøge mere end 1 snit/område. I 20-30 % af endometrioide adenokarcinomer (alle grader) ses tegn på mikrosatellit instabilitet (27). Cirka 10 % af endometrioidt adenokarcinom skyldes MLH1 promotor hypermethylering i MLH1. Desuden ses familiære (arvelige) cases (Lynch syndrom) med mutationer i DNA mismatch repair (MMR) generne MSH2, MLH1, MSH6 eller PMS2, hvilket viser sig ved manglende ekspression ved immunhistokemisk undersøgelse (se afsnit om Lynch).

Serøst adenokarcinom er associeret med TP53 mutation i 80-90 % af tilfældene, udtrykt ved aberrant p53 reaktion ved immunhistokemisk farvning. Aberrant P53 reaktion viser sig ved kraftig og diffus p53 reaktion i > 80 % af tumorcellerne eller helt manglende p53 reaktion. En tredje type aberrant P53 farvning er nyligt beskrevet og benævnes cytoplasmatisk mønster, er sjælden, og karakteriseres ved utvetydig cytoplasmatisk farvning i mindst 80% af tumorcellerne, evt. sammen med variabel kernefarvning (42). Det typiske serøse adenokarcinom er diffust positiv for p16 og mangler ofte østrogen- og progesteron ekspression helt eller delvist. I modsætning til tuba-, ovarie- og peritoneale serøse adenokarcinomer, hvor WT1 er kraftig og diffus positiv i næsten alle tilfælde, er kun 30-44 % af de serøse endometriekarcinomer positive i WT1 (28). Det betyder, at man ved metastasediagnostik og fund af WT-1 positivt serøst adenokarcinom ikke kan afgøre, om tumor udgår fra endometrium, tuba, ovarium eller peritoneum. DNA mismatch-repair (MMR) abnormiteter ses kun yderst sjældent i serøst adenokarcinom.

Clear celle adenokarcinom er oftest østrogen- og progesteronreceptor negative, og viser oftest p53 wild-type reaktion, mens nyere studier har vist, at op til en tredjedel af clear celle adenokarcinomer udviser aberrant P53 ekspression (19). HNF1beta vil være diffus positiv i de fleste clear celle adenokarcinomer (2), men der kan tillige ses nogen grad af positivitet i andre karcinomtyper og benigne tilstande med ”clear celler”, hvorfor specificiteten er relativt lav (54 %). Et studie af Hoang LN peger på, at HNF1beta har størst betydning til skelnen mellem clear celle adenokarcinom og endometrioidt adenokarcinom, hvor diffus kernereaktion vil tale for clear celle adenokarcinom (15). NapsinA er en mere specifik markør end HNF1beta for clear celle adenokarcinom i endometriet (29, 30). AMACR (alpha-methylasyl-coenzyme-A racemase/p504s) er rapporteret som hyppigt positiv i clear celle karcinom, men på baggrund af insufficiente data, er yderligere studier nødvendige til at understøtte den diagnostiske værdi heraf (19).

Uterint sarkom
Immunhistokemisk er leiomyosarkomer typisk positive for desmin, SMA og h-caldesmon, men reaktionerne kan være negative eller svage i den epitelioide og myksoide variant samt lavt differentieret leiomyosarkom.

Endvidere findes de ofte positive i CD10 og lavmolekylært cytokeratin, i den epiteloide variant også for EMA. Østrogen- og progesteronreceptor er udtrykt i ca. 30-40 % af tilfældene. Samtidig kraftig og diffus immunreaktion for p16 og p53 taler for leiomyosarkom (31-33). Immunhistokemisk er lavmaligne endometriestroma sarkomer hyppigt, men ikke altid, diffus og kraftig positiv for CD10, ofte positive for SMA og sjældent for desmin, mens h-caldesmon er negativ. Østrogen- og progesteronreceptor samt WT-1 er typisk positive. Immunhistokemisk er den højmaligne rundcelle komponent negativ for CD10, østrogen- og progesteronreceptor, men udviser kraftig, diffus reaktion i cyklinD1. Den lavmaligne tencelle komponent er derimod kraftig positiv for CD10, østrogen- og progesteronreceptor, mens ekspression for cyklinD1 viser heterogen, varierende reaktion (31, 34).

Gradering af adenokarcinom

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

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

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

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

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

Påvisning af svær kernepleomorfi i kirteldannende tumorvæv skal føre til overvejelser i retning af især serøst

adenokarcinom og immunhistokemisk undersøgelse anbefales anvendt. Områder med planocellulær uddifferentiering kan være problematiske pga. risiko for at blive fejlvurderet som solid tumorvækst.

Makroskopisk procedure

Faktaboks
Makroskopisk procedure af hysterektomipræparat tilrettelægges således, at der kan gives svar på følgende: - Histologisk tumortype - Malignitetsgrad - Karinvasion - Tumornedvækst i myometriet, og i så fald med angivelse af invasionsdybde (< eller ≥ 50 %) - Invasion i cervikale stroma - Spredning til parametrier - Gennemvækst til uterus serosa - Metastaser til lymfeknuder, oment og/eller andre ekstra-genitale organer
Ved profylaktisk hysterektomi pga. Lynch syndrom og ingen synlig endometrietumor udtages hele endometriet til mikroskopiundersøgelse

Corpus abrasio/vabrasio/biopsi
Alt materiale indstøbes i et passende antal blokke.

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

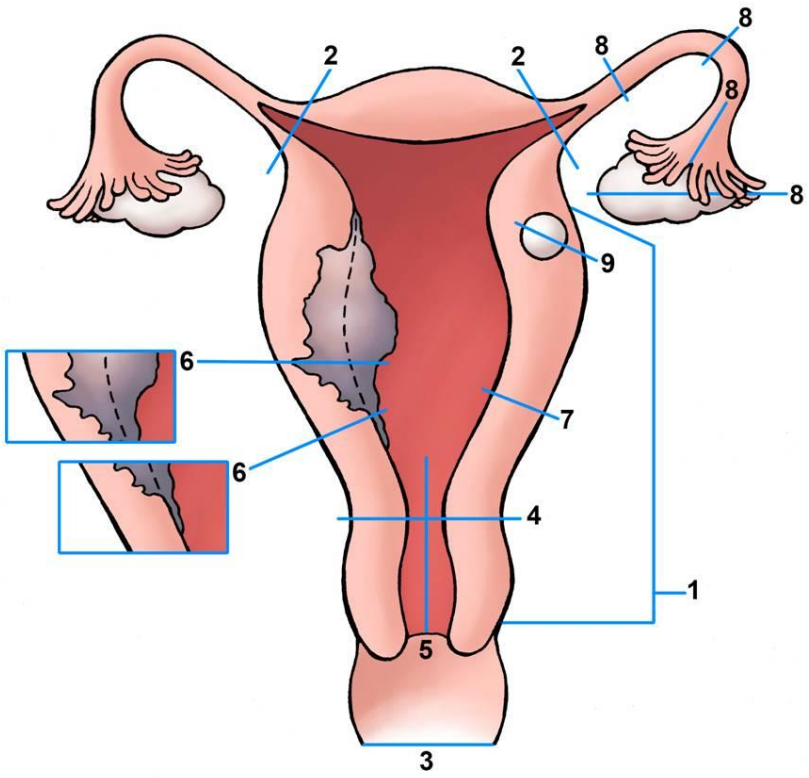
Makroskopi procedure, ufikseret uterus

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

Makroskopi procedure, fikseret uterus

Følgende udskæring anbefales (se figur 1):

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



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

Ad 1: Parametriet reseceres in toto ved radikal hysterektomi, og er det løse, karholdige stroma, der omgiver cervix, og adskiller denne fra blære fortil og rectum bagtil. Lateralt strækker parametriet sig ud i ligamentum latum (50). Ved simpel hysterektomi vil der oftest kun vil være sparsomt bløddelsvæv paracervikalt og lateralt for corpus uteri (35, 36). Parametriesnit udtages før udskæringen af den øvrige del af uterus. Højre og venstre side indstøbes i separate kapsler.

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

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

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

Ad 5: Hvis der ikke er makroskopisk synlig tumor ved ostium internum, udtages et længdesnit kl. 12 og kl. 6 fra cervix, således at snittet når fra vaginale resektionsrand til tværsnittet fra ostium internum cervicis uteri.

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

Ad 6: Det angives, om tumor er fokal, multifokal eller diffus. Tumorstørrelsen angives som største diameter og internationale anbefalinger angiver at tumor udmåles i samlet udbredning ved involvering af både for- og bagvæg (carpet-like fashion), mens tumorstørrelsen imidlertid ikke entydigt er fundet at være en selvstændig prediktiv faktor (52). Ved fokal eller multifokal tumor angives tumors(-ernes) lokalisation til hhv. uterinhjørner, fundus, corpus eller isthmus. Hvis der ikke ses resttumor, eller hvis der i abrasio-/vabrasio-/biopsimaterialet kun er fundet atypisk hyperplasi eller serøst endometrioidt intraepitelialt karcinom (SEIC), indstøbes hele endometriet med det underliggende myometrium eller en passende underliggende myometriebræmme (4-5 mm). Såfremt man ikke indstøber hele myometriet, anbefales det at man i makroskopiteksten anfører, hvor mange mm myometrium, der er fraskåret. Af hensyn til påvisning af evt. undertyper af tumor, anbefales at indstøbe hele tumor, hvis den er mindre end 2 cm i største udstrækning. Ved større tumorer bør der som hovedregel udtages min. 1 snit pr. cm af tumors maksimale diameter, dog modificeret efter heterogenitet. Hvis der i et eller flere snit findes høj-malign tumortype, anbefales, at der indstøbes yderligere tumorvæv med henblik på mere nøjagtig vurdering af, hvor stor en procentdel af tumor, der udgøres af denne komponent.

Myometrieinvasion:
Den dybeste myometrieinvasion vurderes primært makroskopisk, og fuldvægssnit fra området udtages, hvis muligt, med overgang fra tumor til normal slimhinde. Det anbefales, at man måler dybeste invasion i myometriet, og sammenholder med tykkelsen af myometriet uden for tumor i et sammenligneligt område, hvor man tager højde for, at myometriet f.eks. er tyndere ved uterinhjørnerne og fundus end midt på corpus. Af hensyn til risikostratificeringen bør en generøs del af tumors relation til den endomyometriale overgang indstøbes, hvis muligt, når der makroskopisk ikke kan påvises sikker myometrie invasion. Den makroskopiske vurdering af myometrienedvækst verificeres ved den mikroskopiske undersøgelse.

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

Ad 8: I de nyeste ESGO/ESTRO/ESP guidelines er beskrevet, at tuba og ovarier bør indstøbes in toto, især ved serøst adenokarcinom og karcinosarkom, og for ovarierne også ved clear celle adenokarcinom (2). Arbejdsgruppen tilslutter sig sidstnævnte strategi og anbefaler totalindstøbning af tuba og ovarier ved serøst adenokarcinom og karcinosarkom samt kun totalindstøbning af ovarier ved clear celle karcinom. Ved endometrioide karcinomer må antallet af snit fra adnexae rette sig efter, hvad man finder ved den makroskopiske undersøgelse. Er der ingen suspekte områder, er minimumsproceduren at tage 2-3 snit fra tubae og hele fimbriae regionen samt 1-2 snit fra ovarier. Hvis ovariet indeholder tumor, udtages 1 blok pr. cm af tumor diameter jf. DGCG ovariecancer retningslinjer.

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

Ad 10: Lymfeknuder identificeres ved palpation, deles, hvis muligt, og alt indstøbes, således at antallet kan vurderes mikroskopisk. ESGO/ESTRO/ESP guidelines 2020 (2) foreslår at lymfeknuder større end 2 mm skiveskæres til 2-3 mm tykkelse vinkelret på længderetningen. Der udføres minimum to trinsnit. Restfedtvævet

indstøbes ikke rutinemæssigt (36); dog såfremt der primært påvises ≤ 6 lymfeknuder fra én side, skal resterende fedtvæv udtages og indstøbes i passende antal blokke. Her skal det tilstræbes ikke at skære i evt. små lymfeknuder, da det efterfølgende kan vanskeliggøre optælling af samlede antal lymfeknuder. Ved konglomerat af lymfeknuder, søger man makroskopisk at vurdere hvor mange lymfeknuder, der indgår i konglomeratet ud fra antallet af prominerende partier ved områdets perifere kant, men dette er naturligvis et subjektivt skøn. Det er dog næppe muligt at bedre udsagnet mikroskopisk.

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

Makroskopisk undersøgelse ved profylaktisk hysterektomi og BSO ved Lynch syndrom (37):
Uterus, tubae og ovarier udskæres og undersøges makroskopisk på samme måde som beskrevet for endometriecancer.
Følgende snit udtages til mikroskopi:

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

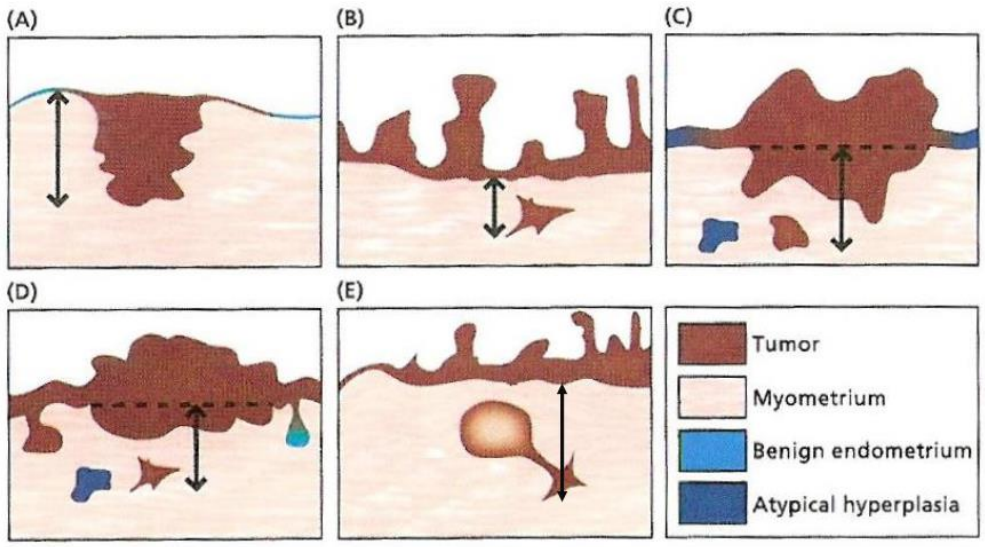
Mikroskopi procedure

Faktaboks
Præoperativt materiale med malign tumor: Mikroskopibeskrivelsen skal altid indeholde oplysninger om: - Histologisk tumortype - Malignitetsgrad (endometrioidt adenokarcinom, varianter af endometrioidt adenokarcinom - Karinvasion (især relevant ved spånresektater)
Hysterektomipræparat med malign tumor: Mikroskopibesvarelsen skal indeholde oplysninger, som skal danne baggrund for stadieinddelingen og stillingtagen til adjuverende behandling: - Histologisk tumortype - Malignitetsgrad (endometrioidt adenokarcinom og varianter af endometrioidt adenokarcinom) - Karinvasion, og i så fald om der er tale om blod- eller lymfekarinvasion, og om der er tale om fokal (< 5 kar) eller ekstensiv (multifokal) karinvasion (≥ 5 kar) - Myometrieinvasion < eller ≥ 50 % - Stromal invasion i cervix - Gennemvækst til uterus serosa - Spredning til parametrier, adnexae eller andre resecerede organer
SNOMED kodning i henhold til kodevejledning på www.patobank.dk

Tumorinvasion i myometriet

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

Tumorinfiltration i adenomyosefoci skal ikke medregnes som myometrieinvasion, så længe der ikke er karcinominfiltration i selve myometriet. Er der tumorinfiltration i myometriet fra adenokarcinom i adenomyosefokus har der internationalt været konsensus om, at der måles fra dybden af det pågældende adenomyosefokus til dybeste infiltrationssted, hvor dette mål er sammenholdt med den totale myometrietykkelse (fig. 2e). Imidlertid anbefales nu i de nyeste europæiske guidelines [2], at myometrieinvasion fra adenomyosefokus rapporteres ud fra, hvor i myometriet det invasive fokus er lokaliseret, uanset om udgået fra adenomyose eller ej (2,59). Arbejdsgrupper tilslutter sig denne anbefaling. Tumorinvolvering af kar i myometriet profund for tumors invasionsfront regnes ikke med i vurderingen af nedvæksten i myometriet. Det kan være vanskeligt at angive invasionsdybden ved diffust udbredt eksofytisk tumorvæv i endometriet, og i disse tilfælde vil der være tale om en estimering af endomyometrie overgangen ved udmåling af nedvæksten, for at undgå at tumortykkelsen medregnes som dybdeinvasion (fig.2b-d).



Figur 2. Eksempler på myometrieinvasion (21) *p. 139, fig.7.1*. Figuren er venligst stillet til rådighed af forlaget, redigeret af corpuscancer gruppen,2022, i henhold til ændrede retningslinjer (figur E)

A: Direkte invasion fra endometriet

B: Diskontinuert myometrieinvasion; oplagt diskontinuert invasivt fokus, illustreret ved spikuleret fokus.

C og D: Invasionsdybde i disse cases måles fra et plan (stiplet linje), som estimeres ud fra tilgrænsende endomyometrie overgang. Invasionen kan ses om en bred front (C), hvilket kan medføre at invasionsdybden

kan være vanskelig at evaluere. Ofte er det omgivende stroma dog mere fibrøst som reaktion på den invasive vækst. I nogle tilfælde er det invasive fokus overvejende diskontinuert (D) og kan skelnes fra adenomyose ved den spikulerede form. Histologisk er manglende endometrie stroma og omgivende desmoplasi de to mest sikre fund, der indikerer myometrieinvasion.

E: Karcinom udgået fra adenomyosefokus skal nu udmåles fra overliggende overgang fra endometrium til myometrium i overfladen, som ved B-D, se ovenfor.

Der beskrives fem forskellige invasionsmønstre ved endometrioidt adenokarcinom: diffust infiltrativt, bred invasionsfront, adenoma malignum lignende, invasion i adenomyose foci og MELF (microcystic, elongated and fragmented glands) invasionsmønster med myxoinflammatorisk stromal reaktion. Der ses ofte mere end et invasionsmønster i tumor, hvilket kan komplicere bestemmelse af invasionsdybden, især ved adenoma malignum lignende og MELF invasionsmønster, da disse kan være vanskelige at erkende makroskopisk. Ved tumorer med MELF invasionsmønster, især endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, ses forøget risiko for karinvasion og lymfeknudemetastasering. Det kan være nyttigt at supplere med farvning for endotelceller (fx D2-40 og CD31), da der ved dette vækstmønster kan ses retraktionsartefakt, som fejlagtigt kan opfattes som lymfovaskulær invasion (38). Det er tillige karakteristisk, at man i lymfeknudemetastaser fra tumorer med MELF vækstmønster ofte ser, at tumorcellerne er lejret i små grupper eller som enkeltliggende tumorceller, som kan imitere histiocytære celler (39). Den kliniske betydning af påvisning af disse mikrometastaser eller enkeltliggende tumorceller er dog endnu uvis (40, 41).

Invasion i serosa

Når tumor infiltrerer gennem myometriet og når frem til det submesoteliale bindevæv eller mesotelet, er der tale om invasion i serosa. Tumorinvolveringen vil ofte medføre et desmoplastisk respons i området. Tumorcellerne skal ikke nødvendigvis være til stede på den serosabeklædte overflade (42, 43).
Dette forekommer sædvanligvis sekundært til tumorgennemvækst af myometriet, men kan også lejlighedsvis skyldes transtubar tumorspredning (35).

Invasion i parametrier

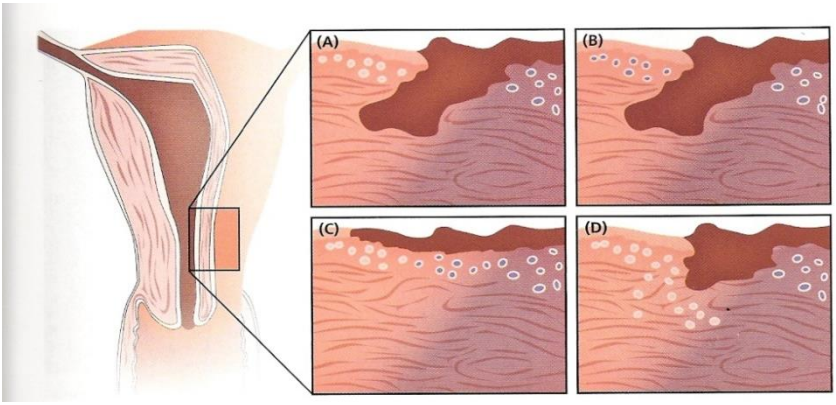
Infiltrativ vækst i parametrier er ensbetydende med FIGO stadium IIIB. Tumorinvolvering af kar i parametrier uden samtidig infiltrativ vækst udenfor kar skal ikke føre til opgradering af stadiet til IIIB (35).

Invasion i cervix

Bestemmelsen af tilstedeværelse eller fravær af cervikal tumorinvolvering samt typen af involvering (glandulær eller stromal) er problematisk, hvilket blev understreget i undersøgelsen udført af McCluggage et al (44), der viste signifikant interobservatør variation blandt patologer specialiseret i gynækologisk patologi ved stillingtagen til cervikal involvering ved endometriecancer. Zaino et al (45) fandt også, at erfarne patologers reproducerbarhed mht. bestemmelse af typen af cervikal spredning (glandulær eller stromal) var for lav til at kunne være klinisk betydende. Ikke desto mindre vil histopatologisk påvisning af stromal cervikal involvering betyde, at der er tale om FIGO stadium II.

Der findes ikke evidensbaserede anbefalinger til, hvordan cervix bedst udskæres ved endometriecancer. En undersøgelse af Nayar et al (46) viste, at totalindstøbning af cervix ikke gav yderligere oplysninger om

histologisk stadium ved endometriecancer sammenlignet med 2 rutinesnit fra forreste og bageste del af portio. Et væsentligt problem ved vurdering af cervikal tumorinvolvering er, at den øvre afgrænsning af cervix er dårligt defineret såvel makroskopisk som mikroskopisk (36). I denne region er der typisk en blanding af ciliered isthmus-kirtler og mucinøse endocervikale kirtler. McCluggage (38) anbefaler, at den mest kranielt beliggende mucinøse kirtel kan opfattes som overgangen mellem cervix og isthmus. Dette vurderes formentlig bedst i et længdesnit fra området. DGCG arbejdsgruppen anbefaler, at man foretager et tværsnit af ostium internum cervicis uteri for at kunne vurdere hele cirkumferencen af området, og at supplere med længdesnit både fra området op i isthmus og distalt i cervix for om muligt bedre at kunne identificere overgangen fra isthmus til cervix mikroskopisk. I en nyere undersøgelse er det fremhævet, at cervix-isthmus overgangen kan identificeres ved hjælp af immunfarvninger, idet cervixkirtler skulle være negative for cytokeratin 5 og BCL2 i modsætning til corpus kirtler, og cervixstroma skulle have diffus positiv CD34 og negativ CD10 reaktion, mens endometriestroma skulle være det modsatte (60). Erfaringer med anvendelse af disse immunhistokemiske farvninger til denne problemstilling er beskedne. Det kan ydermere være vanskeligt at bestemme typen af cervikal involvering (glandulær eller stromal), hvilket skyldes, at endocervikalt epitel beklæder såvel overflade som invaginerede krypter i det cervikale stroma. Tumor kan således være beliggende i cervikalt stroma, men stadig begrænset til det glandulære epitel. Der er ikke defineret kriterier, der skelner mellem typen af cervikal involvering (51), men store konfluerende tumorområder i cervix kan opfattes som udtryk for stromal invasion og dermed FIGO stadium II (figur 3A). Derimod vil tumorinvolvering, der kun delvis erstatter det benigne overfladeepitel eller kirtler, blive vurderet som glandulær involvering og dermed FIGO stadium I (Figur 3C). I problematiske tilfælde, hvor tumor er kirteldannende med ikke- konfluerende vækst uden omgivende desmoplasi, må det vurderes, om tumorvækst af kirtler medfører ændret kirtelarkitektur, som udtryk for stromal invasion, når der sammenlignes med de tilgrænsende normale endocervikale krypter [50] (Figur 3D). Soslow (41) anbefaler, at der benyttes en høj tærskel ved diagnosticering af cervikal stromal invasion, da dette fund i sig selv ikke har selvstændig betydning for det kliniske forløb. Arbejdsgruppen tilslutter sig dette. Karinvasion i cervikale stroma fører ikke i sig selv til opgradering til FIGO stadium II (35).



Figur 3. Eksempler på cervikal tumorinvolvering (21), p. 143, fig. 7.2. Figuren er venligst stillet til rådighed af forlaget.

Endometriekirtler er markeret med lys blå, endocervikale kirtler er hvide.
A: Cervikal stromal invasion, hvor tumor involverer endocervikalt stroma.

B: Tumor involverer isthmus, da der ses isthmus kirtler på begge sider af den invasive front.
C: Cervikal tumorinvolvering med overfladisk vækst i slimhinden, som udtryk for glandulær involvering.
D: Dette vækstmønster vil være genstand for interobservatør variation. Såfremt væksten fører til ændret kirtelarkitektur, anbefales det at klassificere dette som stromal invasion.

Karinvasion

Karinvasion (*lymphovascular space invasion, LVSI)* defineres som forekomst af tumorceller i endotelbeklædte hulrum i stroma, dvs. blod- og/eller lymfekar (1). Ved karinvasion skal mulighed for pseudoinvasion overvejes. Pseudoinvasion i karbaner er især beskrevet ved laparoskopiske hysterektomipræparater med anvendelse af intrauterin manipulator. Tegn på dette artefakt kan være kontrast mellem stort tumorvolumen intravaskulært og endometrioidt adenokarcinom grad 1 eller 2, fund af stromalt væv ledsagende tumorvæv i karrene eller involvering af især store tykvæggede kar i ydre myometrium (35). Fund, der tyder på reel karinvasion, kan være, at tumorcellerne tager form efter det vaskulære hulrum og forekomst af perivaskulære lymfocytter.

Karinvasion har vist sig at være en vigtig prognostisk faktor (35, 47-50), hvorfor det altid i operationspræparatet skal beskrives, om der er karinvasion, ligesom det skal specificeres, om det er blod- eller lymfekar. Retraktionsartefakter omkring tumorcellerne i stroma kan simulere karinvasion, og derfor skal udsagnet om karinvasion verificeres ved immunhistokemisk undersøgelse for CD31 eller CD34 (farver endotel i alle kar) og D2-40 (farver specifikt endotel i lymfebaner) (66). Typen af kar ved LVSI har ikke betydning for behandlingsvalget, men oplysningerne har været registreret i Dansk Gynækologisk Cancer Database gennem en årrække for alle gynækologiske cancer sygdomme, og arbejdsgruppen anbefaler, at man fortsat angiver typen af kar samt påfører relevant SnoMed kode, af hensyn til fremtidige opgørelser af prognostiske faktorer.

Der findes data, der viser, at LVSI er korreleret til lymfeknudemetastasering, regionalt recidiv og forringet overlevelse. Studierne baseres på undersøgelse af et varierende materiale både med hensyn til histologisk tumortype og FIGO-stadium, men uanset disse parametre er der en tendens til at korrelationen mellem LVSI og dårlig prognose er stærkest ved involvering af flere kar og især hvis disse er beliggende fjernt fra invasionsfronten (67-71). En af konklusionerne i de europæiske guidelines for endometriecancer fra 2020 er, at fund af såkaldt substantiel karinvasion, kan få afgørende betydning for valg af adjuverende behandling (2). I anbefalinger fra International Society of Gynecological Pathologists (43) foreslås desuden, at lokalisationen af LVSI skal beskrives som fx dybe del af myometriet, cervix, parametrium, adnexa, om end dette endnu ikke er vist at være korreleret til prognosen. Arbejdsgruppen anbefaler, at det angives i patologibeskrivelsen og SNOMED-kodningen, om der er LVSI, defineret som tumorembolier i kar profund for invasionsfronten, og i tilfælde af LVSI da 1) om der er fokal LVSI, hvilket i WHO 2020 [1] samt nyeste europæiske guidelines [2] defineres som < 5 separate kar, eller udbredt LVSI, defineret som ≥ 5 separate kar og 2) om der er tale om blod- og/eller lymfekar, hvilket bør verificeres immunhistokemisk. Lokalisationen af LVSI i uterus kræves ikke beskrevet. Karinvasion i < 5 kar kodes med tillæg af SNOMED koden ÆYYY94 (fokal) og ved ≥ 5 kar ÆYYY96 (multifokal).

Forekomst af karinvasion ændrer ikke tumorstadiet (35), men ifølge de nyeste europæiske guidelines for endometriecancer fra 2020 indgår LVSI i risikostratificeringen (TABEL 3) (2).

Receptorstatus

Det er fra onkologisk side henstillet til, at der foretages evaluering af Østrogenreceptor og Progesteronreceptor positivitet i procentvis udbredning i samlet tumor på primært diagnostisk materiale som et supplement til selektering af patienter til hormonterapi ved avanceret eller recidiverende sygdom, især ved grad 1-2 endometrioidt adenokarcinom. Imidlertid er der, ifølge Cho et al, ikke nok data, der understøtter, at bestemmelse af hormon receptor status ved immunhistokemisk evaluering er pålidelige markører til at forudse respons på hormonterapi (82), idet studier har vist, at receptor-negativ status ikke er absolut kontraindikation til hormonterapi. Desuden er det klargjort, at ændringer i hormonreceptorstatus, især Progesteronreceptor-status, ofte ses ved tumorprogression, hvor hormonekpressionen ofte er højere i primærtumor sammenlignet med metastatiske tumores. Ydermere er der ikke fastsat scoringssystem og cut-off værdier for måling af hormonekspression.

Der er DGCG's corpuscancer gruppes opfattelse, at evaluering af hormonreceptorstatus må bero på en individuel behovsvurdering, og vil oftest være mest relevant ved recidivtilfælde. I mangel af fyldestgørende studier vurderes det mest hensigtsmæssigt at anvende evalueringsstrategi som for mammakarcinomer med en semikvantitativ vurdering af antallet af positive tumorcellekerner angivet i %, hvor grænsen for, om tumor er positiv ligger ved ≥ 1% positive tumorcellekerner uden hensyntagen til farveintensitet (https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_patologiprocedure-v1.1_admgodk231120.pdf). For corpuskarcinomer findes det relevant med evaluering af både Østrogenreceptor og Progesteronreceptor status.

Simultant adenokarcinom i endometrium og ovarium

Forekomst af samtidigt adenokarcinom i endometrium og ovarium kan skyldes: 1) metastase fra endometrium til ovarium, 2) metastase fra ovarium til endometrium eller 3) synkrone tumorer opstået primært i endometrium og ovarium. Det er vigtigt at tage stilling til tumorernes udgangspunkt, da FIGO stadiet og dermed prognose og behandling er forskellig i de tre scenarier. Soslow (41) anfører, at der vil være tilfælde, hvor det ikke er muligt at skelne synkrone tumorer fra metastase tilstand med sikkerhed, fx ved et grad 1 endometrioidt adenokarcinom i endometriet med dyb myometrienedvækst og forekomst af en stor unilateral ovarietumor med overfladeinvolvering hos en ældre kvinde.

I tilfælde af metastatisk sygdom ses hyppigere metastase fra endometriet til ovariet end det modsatte. Det væsentligste fund, der taler for synkrone tumorer i endometrium og ovarium, er endometrioidt adenokarcinom grad 1-2 i endometrium med samtidig hyperplasi, overfladisk eller ingen myometrieinvasion samt fravær af karinvasion, og endometrioidt adenokarcinom unilateralt og unifokalt i ovariet, fravær af overfladeinvolvering samt karinvasion og samtidig endometriose, endometrioidt adenofibrom eller endometrioid borderline tumor (72). Derimod er der oftere tale om metastatisk sygdom, når de histologiske typer er endometrioidt adenokarcinom grad 3, serøst adenokarcinom, clear cell adenokarcinom og karcinosarkom. I så fald tyder det på primær tumor i endometriet med metastase til ovariet/-erne, hvis ovarierne er relativt små (< 5 cm), der er dyb myometrie invasion, bilateral og multinodal vækst i ovariet/-erne, overfladevækst, karinvasion eller involvering af tubae (1). Generelt set forventes primær tumor at have større tumorvolumen end metastasen. I henhold til WHO gælder dette dog ikke ved high-grade serøst adenokarcinom eller ved serøst intraepitelialt

karcinom i endometriet (SEIC), som kan være en lille læsion, der kan afstøde tumorceller fra overfladen og via tubas lumen dissemineres til pelvis og abdomen.

Undersøgelse af lymfeknuder

Der angives både det samlede antal lymfeknuder og antallet af lymfeknuder med metastase samt evt. perinodal vækst. Til dato findes ikke histologiske minimumskrav, der definerer en lymfeknude (36). Den histologiske diagnose er oftest uproblematisk når lymfeknuden indeholder både sinusgang og kapsel, men i de tilfælde hvor kun en af disse strukturer er til stede, er der uenighed om betegnelsen lymfeknude kan anvendes. Herudover er der problematikken omkring hvorvidt et lymfoidt aggregat af en vis størrelse kan tolkes som en lymfeknude. Således foreslår Richard Zaino (36), at et lymfoidt aggregat > 1 mm kan opfattes som en lymfeknude, på trods af manglende kapsel, sinusgange eller kimcentre. Påvisning af lymfeknudekapsel kan vanskeliggøres af fedtomdannelse med kun delvis repræsentation af kapslen, eller hvor det lymfoide væv ses reduceret til en smal, perifert lokaliseret bræmme. Dette kan medføre fejltolkninger, hvorfor det som minimumskrav må anbefales forekomst af sinusgange, mens kapseltilstedeværelse ikke er et obligat krav (51).

Undersøgelse af sentinelle lymfeknuder

Sentinel lymfeknude metoden (SN) kan udføres ved endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med præoperativ forventning om FIGO stadium I, og erstatter bilateral pelvin lymfeknude exairese ved FIGO IB sygdom fx påvist ved makrovurdering. Ved operation for de øvrige histologiske typer af endometriecancer kan der i projektsammenhæng suppleres med fjernelse af SN foruden pelvine og evt. paraaortale lymfeknuder.
Ved SN-metoden injiceres et fluorescerende farvestof i cervix, hvorpå de sentinelle lymfeknuder kan identificeres peroperativt ved robotassisteret operation.
Ved histopatologisk undersøgelse af sentinelle lymfeknuder udføres ultrastaging, hvilket indebærer, at lymfeknuden undersøges i flere niveauer med HE og immunhistokemisk farvning på hvert niveau fremfor blot HE farvning på ét niveau som ved vanlig undersøgelse af lymfeknuder. Ultrastaging proceduren forøger sandsynligheden for påvisning af små metastaser. Den prognostiske signifikans af mikrometastaser (0.2-2 mm) og isolerede tumorceller (ITC) er endnu ikke fuldt afklaret, og der afventes resultater fra større prospektive studier.
Det anbefales, at identifikation af makro- og mikrometastaser medfører up-staging til FIGO IIIC, medens påvisning af ITC ikke skal influere på stadiet (52).

Ultrastaging bruges til undersøgelse af SN for en række kræftformer og har været anvendt i en årrække fx ved mammacancer. Flere metoder har været anvendt ved endometriecancer (53, 54), men der er ikke international konsensus for en bestemt metode. En række patologiafdelinger i Danmark anvender samme metode som anvendes ved mammacancer (55), og som sikrer at både centrale og perifere del af lymfeknuden undersøges med både HE og cytokeratin, hvorved metastaser med diameter på min. 0,35 mm kan identificeres, men metoder med færre niveauer kan også benyttes.

Ultrastaging procedure (jf. DBCG) (fig. 4):
De formalinfikserede sentinelle lymfeknuder måles i tre dimensioner

- Lymfeknuder > 4 mm tværskæres vinkelret på længderetningen i skiver á 2 mm.
- Vævet procederes med ultrastaging procedure, hvilket indebærer, at der skæres trinsnit i fire niveauer med intervaller på 350 µm.
- På hvert niveau skæres tre konsekutive snit: HE, bredspektret cytokeratin (CKAE1/AE3) og ufarvet glas.
- Hvis der ved makroskopisk undersøgelse af lymfeknuden fås mistanke om makrometastase, kan man starte med første HE snit, og kun udføre de resterende snit, hvis dette er uden metastase.
- Det/de ufarvede snit kan anvendes til supplerende immunhistokemisk undersøgelse mhp. at afklare, om der er tale om metastase eller benign epitelial inklusion
- Metastaser defineres som:
    - ITC (isolerede tumorceller også kaldet enkeltlejrede tumorceller) ved tumordiameter ≤ 0,2 mm eller ≤ 200 tumorceller (SNOMED-kode *ÆF5170 Infiltration af enkeltlejrede tumorceller* angives i besvarelsen)
    - Mikrometastase ved tumordiameter > 0,2 mm og ≤ 2,0 mm (SNOMED-kode *ÆF5160 Mikrometastase* angives i besvarelsen).
    - Makrometastase ved tumordiameter > 2,0 mm (SNOMED-kode for tumordiameter angives i besvarelsen)

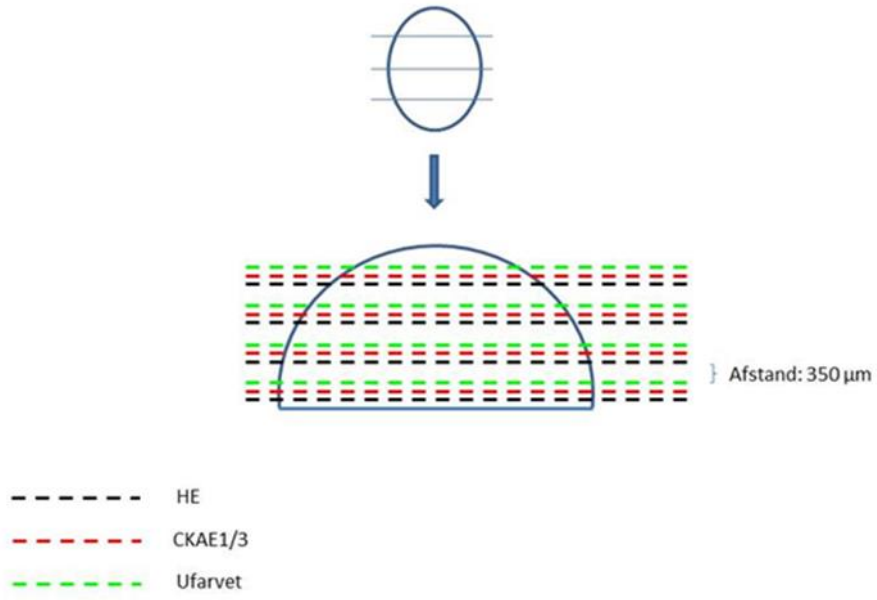


Fig. 4. Eksempel på ultrastaging metoden

Undersøgelse af skyllevæske

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

Lynch syndrom og endometriecancer

Lynch syndrom (LS) er et autosomal dominant arveligt cancersyndrom, også kendt som HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer), og som skyldes germline mutation i en af flere DNA mismatch repair (MMR) gener (DNA reparationsgener). Mellem 2 og 5 % af endometriekarcinomer er associeret til LS (56). Kvinder med LS associeret endometriekarcinom er generelt set yngre end kvinder med sporadisk endometriekarcinom og har lavere body mass index (BMI). Ifølge HNPCC-registeret er livstidsrisikoen for at udvikle endometriecancer ved LS 20-60 %, medens den er 30-70 % for CRC og 10-15 % for ovariecancer (57). Andre, mindre hyppige cancerformer associeret med LS inkluderer urotelialt, duodenalt og ventrikel karcinom.

Endometrioidt adenokarcinomer er den hyppigste type ved LS, trods beskrevet tendens til non-endometrioid morfologi (clear cell adenokarcinom, udifferentieret karcinom, dedifferentieret karcinom, karcinosarkom og sjældent serøst adenokarcinom) hos yngre kvinder. Mange LS associerede endometrie cancere indeholder et stort antal intraepiteliale, tumorinfiltrerende og/eller peritumorale lymfocytter, som ses mindre hyppigt ved sporadiske cancere. Tumorvækst i isthmusregionen, multifokalitet samt tumor heterogenicitet er også associeret med LS (21, 58).

Analyse af MMR og MSI

Analyser, der kan hjælpe til at diagnosticere MMR abnormiteter inkluderer immunhistokemi (IHC) med undersøgelse af MMR-proteinerne pMLH1, pMSH2, pMSH6 og pPMS2, men også fx MLH1 promoter methylering og MSI-analyse (PCR baseret). De immunhistokemiske undersøgelser udføres rutinemæssigt på de fleste patologiafdelinger. Fortolkning af MMR immunhistokemi kan være problematisk, især hvad angår MLH1 og MSH6. Generelt er kun fuldstændig manglende kernefarvning i tumor udtryk for abnorm MMR, og her skal en intern positiv kontrol i form af bevaret positiv reaktion i normale kirtler, lymfocytter, stromaceller og endotelceller være til stede. Dårligt fikseret materiale kan give fortolkningsproblemer med vekslende intensitet indenfor tumor og stedvist manglende ekspression, også i kontrolvævet. I sådanne tilfælde kan man overveje at udføre analysen på prædiagnostisk biopsimateriale.

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

Der er beskrevet tilfælde af subklonal ekspression af MMR proteinerne, der defineres som fokalt tab af ekspression, hvor der er bevaret, normal farvning i tilstødende normale væv, den interne kontrol (81). Den diagnostiske, prognostiske og terapeutiske betydning er stadig uklar, men rationalet for at rapportere subklonal ekspression som abnormt beror på, at en mindre del af disse kan være udtryk for en underliggende germ-line mutation og at den molekylære klassifikation samt det kliniske behandlingsrespons ved disse tilfælde er ukendte. Subklonal ekspression menes at opstå som en erhvervet defekt og er konsekvens af en microsatelit mutation indenfor MSH6 genet, en såkaldt ”passenger mutation”, og er et resultat af underliggende MMRd. Denne ”passenger mutation” kan også opstå i forbindelse med POLE mutationer og skal i disse tilfældes klassificeres som POLE muteret, se nedenstående afsnit om ”multiclassifiers”. Ved subklonal MSH6 tab som

et isoleret tilfælde uden anden defekt bør dette rapporteres som abnormt, da det indikerer underliggende germline abnormitet, mest sandsynligt i et andet gen end MSH6. En arbitrær cut-off værdi på 10% er foreslået, for at undgå rapportering af fokale, subklonale forandringer med sandsynlig minimal klinisk signifikans.

På baggrund af de nyeste europæiske guidelines foranlediget af "The Cancer Genome Atlas" er rutinemæssig test af MMR-proteiner på alle tumores fundet indiceret som surrogatmarkør for MS-status. Casey et al (82) opstiller 3 begrundelser for, hvorfor universel MMR/MSI-test bør anbefales; 1) Screening for Lynch syndrom, hvor endometriecancer ofte er den primære (sentinel) cancer. De fremhæver, at et abnormt resultat af MMR/MSI kun indikerer 50% eller mindre sandsynlighed for LS, hvorfor patientsamtykke til undersøgelsen ikke er bemyndiget. 2) Molekylær diagnose, hvor identifikation af hypermuterede MMRd/MSI-risikogruppe har en vigtig betydning for efterbehandlingen/risikostratificeringen. 3) Prædiktiv testning giver mulighed for targeteret behandling med immunterapi.

Ved at følge ovenstående anbefalinger er det arbejdsgruppens vurdering, at på baggrund af betydningen af MMR/MSI-status for både risikostratificering samt muligheden for targeteret behandling, bør undersøgelse af MMR-proteiner, alternativt MSI status ved molekylær undersøgelse, foretages på alle endometriekarcinomer. På denne baggrund mener arbejdsgruppen ikke, at der er indikation for indhentning af forudgående patientsamtykke.

Risikostratificering med integrerede molekylære markører

Ud fra observationerne i studierne, der er lagt til grund for The Cancer Genom Atlas (TCGA), har flere efterfølgende publikationer givet baggrund for inddeling af de hyppigste endometriecarcinomer i en diagnostisk algoritme primært ved hjælp af de beskrevne immunhistokemiske surrogatmarkører, i.e. MMR og P53, samt molekylær undersøgelse for POLE til identifikation af prognostiske risikogrupper, alternativt på baggrund af molekylær undersøgelse af MSI, TP53 og POLE. Denne inddeling har især prognostisk relevans for højmaligne tumorer, og har vist sig at være prognostisk informativ for både lav-, intermediær- og høj-risiko karcinomer [83]. Som skitseret i indledningen inddeles endometriekarcinomer i 4 molekylære subgrupper: **1) Ultramuterede/POLE-muterede**, der hyppigt udgøres af grad 3 endometrioide karcinomer og er karakteriserede ved få copy number ændringer, er MSS (microsatelit stabile) samt med en ekstrem høj mutationsrate. **2) MSI-High/hypermuterede** tumores inkl. Lynch syndrom samt tumores med tab af MMR-proteiner ved hypermethylering. **3) MSS/copy number low** udgør størstedelen af endometriecarcinomerne og er karakteriserede ved lav mutationsfrekvens, mens der er observeret øget progesteron receptor ekspression, hvilket kan indikere potentiel behandlingsrespons for Progestin [84]. **4) Copy number-high (serous-like)** tumores har en lav mutationsfrekvens og består hyppigst af karcinomer med serøs histologi, mens op til 35% udgøres af grad 3 endometrioide karcinomer med klassisk morfologi.

Det skal bemærkes, at ovenstående klassifikation ikke kan appliceres på alle endometrie karcinomer, specielt ikke dedifferentierede/udiffererentierede karcinomer (85). Clear celle karcinomer samt karcinosarkomer var ikke inkluderet i det oprindelige TCGA-studie, men efterfølgende studier har klargjort, at disse karcinomtyper udgøres af en histologisk og genetisk heterolog gruppe af tumores med variabel prognose og udfald og repræsenteret i alle molekylære subgrupper (84).

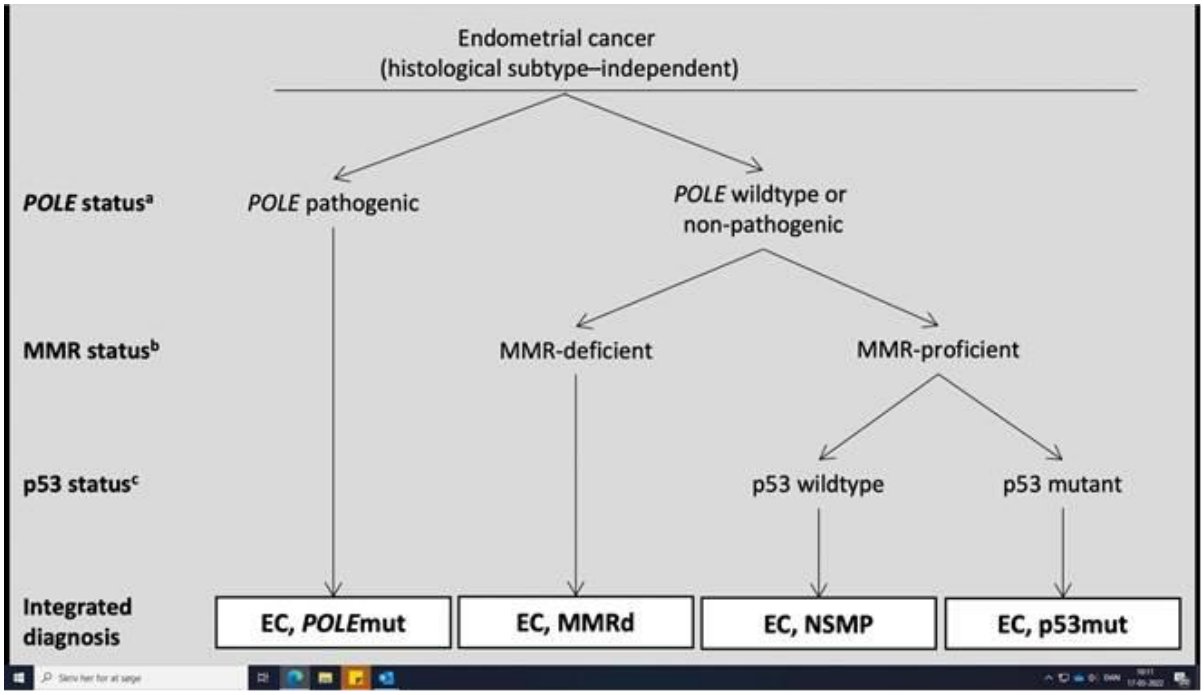
Ovenstående inddeling er ikke uden begrænsninger og i de nyeste ESGO/ESMO/ESP guidelines for endometriecancer defineres de prognostiske risikogrupper ud fra et integreret perspektiv med kombination af traditionel patologisk samt molekylær klassifikation (Tabel 3 og 4). Det skal bemærkes, at der ved denne stratificering i nogle grupper inddeles i tumores med og uden myometrieinvasion (mellemrisiko med stadium IA samt P53abn og/eller non-endometrioidt histologisk type). Forekomsten af fokal/substantiel LVSI er også en integreret del af risikostratificeringen. Et nyere dansk studie baseret på en større dansk cohorte (86) sammenligner ESGO-ESTRO-ESP risikostratificering 2016 med de nye 2020 guidelines og finder signifikant færre patienter allokeret til højrisiko gruppen, med lavere total og sygdomsfri overlevelse samt højere recidiv risiko ved 2020 stratificeringen i forhold til 2016. Der konkluderes at den nye stratificering giver potentiale for en mere specifik selektering til intensiv adjuverende behandling.

Angående påvisning af POLE-mutationer er det relevant at skelne mellem funktionelle mutationer og ikke-funktionelle. De funktionelle mutationer er langt overvejende lokaliseret i POLE's exonuclease domæne, men ikke alle mutationer indenfor exonuclease domænet er funktionelle, og det kan derfor være relevant udelukkende at teste hot spots. Der er påvist i alt 11 funktionelle mutationer, der kan listes som følger: P286R, V411L, S459F, F367S, L424I, M295R, P436R, M444K, D368Y, S297F og A456P, der alle er lokaliseret i exon 9, 11, 13 og 14 (87). Hvis man vælger at lave hel-exom sekventering, vil det være relevant at anføre i konklusion og kodning, hvorvidt de påviste mutationer er funktionelle (kodes POLE gen muteret (FE19P3), POLE genændring uden kendt behandlingskonsekvens (FE19P9) og POLE-mutation ikke påvist (FE19P0)). For afdelinger, der rutinemæssigt foretager genprofil analyse med Next Generation Sequencing, kan det være relevant at undersøge TP53 og MSI-status sammen med POLE-undersøgelsen, formentlig uden meromkostninger, i stedet for immunhistokemisk analyse. Dette må afhænge af de enkelte afdelingers procedure for molekylære undersøgelser og de immunhistokemiske analysers relevans for den histologiske diagnose i det enkelte tilfælde.

Supplerende molekylære studier har vist, at en mindre del af endometrie karcinomerne (3-6%) udviser mere end 1 molekylær ændring og benævnes "multiclassifier" endometrie karcinomer. I disse studier [88] er der observeret progressionsfri overlevelse ved tumores med POLE-P53abn hhv. MMRd-P53ab på samme niveau som ved enestående POLE hhv. MMRd, der er signifikant bedre end overlevelsen ved tumores med udelukkende P53abn. På samme måde er der observeret enslydende progressionsfri overlevelse ved tumores med POLE-MSI/MMRd i forhold til enestående POLE, når det drejer sig om funktionelle POLE-mutationer, mens der er observeret progressionsfri overlevelse som ved enestående MSI/MMRd ved tumores med POLE-MSI/MMRd med ikke-funktionelle POLE-mutationer (86). Klassificering i tilfælde af "multiclassifier" tumores kan visualiseres ved den diagnostiske algoritme i figur 5. I tilfælde af påvisning af "multiclassifiers" vil det være relevant at understrege dette ved kodningen, ikke mindst af hensyn til DGCD registreringen, hvorfor en ny SNOMED kode er forsøgt oprettet til dette formål, men ikke godkendt. Det anbefales istedet, at enten supplere med ordet "multiclassifier" i fri tekst eller kode med "se tekst" (MÆ0024), alternativt begge dele.

Ved implementeringen af molekylær inddeling af adenokarcinomer til identifikation af prognostiske risikogrupper finder arbejdsgruppen det vigtigt med relevant kodning af de påviste forhold. Der foreligger eksisterende koder for MMR-status, hvor de enkelte proteiner har individuelle koder og er parvis sammenhængende (F297_1/F297_5; normal/manglende ekspression), ved normal ekspression kan alle kodes samlet (F29701). Til kodning af P53 status ved immunhistokemisk evaluering oprettes ny SNOMED kode pr.

1/1-22 (F298A1/F298A6; normal/ abnorm ekspression). Der eksisterer ligeledes koder for molekylær status af POLE, samt TP53 og MSI/MSS.
På de fleste centre er POLE analysen foretaget på alle patienter med endometriecancer for at skabe egen data. Disse data er nu opgjort af DGCG arbejdsgruppen, der vurderer, at man fremadrettet kan undlade POLE analyse på lavrisiko karcinomer, dvs. endometrioide adenokarcinomer, grad 1-2, stadium I-II. POLE analysen skal dog udføres i tilfælde af påvist abnom P53 eller MMR (og/eller TP53 mutation eller MSI-High).



Figur 5: Diagnostisk algoritme til integreret histomolekylær klassifikation af endometrie karcinomer, WHO 2020 (1)

Tabel 3: Præoperativ risikoinddeling

Tabel 4: Postoperativ risikostratificering til adjuverende behandling iht nyeste ESGO/ESTRO/ESP guidelines

	ENDOMETRIECANCER	
	Histopatologisk	**Molekylær**
LAVRISIKO	Stadium IA endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og **negativ eller fokal LVSI**	Stadium IA MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og **negativ eller fokal LVSI** Stadium I-II POLEmut endometrie-adenokarcinom **uden restsygdom**
MELLEMRISIKO	Stadium IB endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2. Ingen eller fokal lymfovaskulær invasion Stadium IA, grad 3 endometrioidt adenokarcinom, ingen eller fokal LVSI Stadium IA, serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom **uden myometrieinvasion**	Stadium IB MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 og ingen eller fokal LVSI Stadium IA, MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 3, ingen eller fokal LVSI Stadium IA P53abn og/eller serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom **uden myometrieinvasion**
MELLEM-HØJ RISIKO	Stadium I endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med **substantiel LVSI** uanset grad eller dybde af myometrieinvasion Stadium IB, Grad 3, endometrioidt adenokarcinom, uanset LVSI-status	Stadium I MMRd/NSMP endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med **substantiel LVSI** uanset grad og dybde af myometrieinvasion Stadium IB MMRd/NSMP, endometrioidt adenokarcinom grad 3 uanset LVSI-status
HØJRISIKO	Stadium III + IVA radikalt opereret, endometrioidt adenokarcinom Stadium I-IVA serøs, clear celle, udifferentieret og karcinosarkom **med myometrieinvasion** og **uden restsygdom**	Stadium III + IVA MMRd/NSMP radikalt opereret endometrioidt adenokarcinom Stage I-IVA p53abn radikalt opereret endometrioidt adenokarcinom **med myometrieinvasion** og **uden restsygdom** Stadium I-IVA MMRd/NSMP serøs, clear, udifferentieret og karcinosarkom **med myometrieinvasion** og **uden restsygdom**
AVANCERET/ METASTATISK	Stadium III + IVA **med rest sygdom**, alle histologiske typer Stadium IVB	Stadium III-IVA **med restsygdom** uafhængig af molekylær type Stadium IVB uafhængig af molekylær type

ENDOMETRIECANCER	Præoperativ vurdering
LAVRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2 med < 50 % myometrieinvasion
MELLEMRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom grad 1 og 2, med ≥ 50 % myometrieinvasion Endometrioidt adenokarcinom grad 3 med < 50% myometrieinvasion
HØJRISIKO	Endometrioidt adenokarcinom, grad 3 med ≥ 50% myometrieinvasion Serøs, clear cell og udifferentieret karcinom samt karcinosarkom

LVSI: Lymph vascular invasion **MMRd**: mismatch repair deficient **NSMP**: No specific molecular profile **P53abn**: p53 abnormal

4. Referencer

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. International Agency for Research on Cancer, IARC; 2020:p.245-308.
2. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for management of patients with endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2021;31:12-39.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(1):16-41.
4. Blanco LZ, Jr., Heagley DE, Lee JC, Gown AM, Gattuso P, Rotmensch J, et al. Immunohistochemical characterization of squamous differentiation and morular metaplasia in uterine endometrioid adenocarcinoma. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2013;32(3):283-92.
5. Houghton O, Connolly LE, McCluggage WG. Morules in endometrioid proliferations of the uterus and ovary consistently express the intestinal transcription factor CDX2. Histopathology. 2008;53(2):156-65.
6. Chiarelli S, Buritica C, Litta P, Ciani S, Guarch R, Nogales FF. An immunohistochemical study of morules in endometrioid lesions of the female genital tract: CD10 is a characteristic marker of morular metaplasia. Clin Cancer Res. 2006;12(14 Pt 1):4251-6.
7. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: A distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol. 1995 Nov:;26(11):1260-7.
8. Kaspar HG, Crum CP. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders. Archives of pathology & laboratory medicine. 2015;139(1):39-54.
9. McCluggage WG, Soslow RA, Gilks CB. Patterns of p53 immunoreactivity in endometrial carcinomas: 'all or nothing' staining is of importance. Histopathology. 2011;59(4):786-8.
10. Garg K, Leitao MM, Jr., Wynveen CA, Sica GL, Shia J, Shi W, et al. p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2010;23(1):80-92.
11. Schulteis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, et al. TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers. Int J Gynecol Pathol. 2016 Jul;35(4):289-300.
12. Kandoth C, Schultz N, Cherniak AD, et al. Integrated genomic characterization af endometrial carcinom. Nature. 2013 May2;497(7447):67-73.
13. de Jong MM, Ritterhouse LL, de Kroon CD, et al. Germline BRCA-associated endometrial carcinoma is a distinct clinicopathologic entity. Clin Cancer Res. 2019 Dec15;25(24):7517-26.
14. Kurman R, Ellenson LH, Ronnett BM. Blausteins Pathology of the Female Genital Tract. Sixth edition ed. New York: Springer; 2011.
15. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. The American journal of surgical pathology. 2000;24(6):797-806.

16. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2005;18(1):75-82.
17. Hou JY, McAndrew TC, Goldberg GL, Whitney K, Shahabi S. A clinical and pathologic comparison between stage-matched endometrial intraepithelial carcinoma and uterine serous carcinoma: is there a difference? Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2014;21(4):532-7.
18. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. Cancer management and research. 2013;5:117-22.
19. Murali R et al. High-grade endometrial carcinomas: Morhologic and immunohistochemical features, diagnostic chalanges and recommendations. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38. Suppl. 1:40-63.
20. Hoang LN, Han G, McConechy M, Lau S, Chow C, Gilks CB, et al. Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma--diagnostic utility of HNF-1beta and oestrogen receptor. Histopathology. 2014;64(4):585-96.
21. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, Hanley KZ, Jarboe EA, Liang SX, et al. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. The American journal of surgical pathology. 2014;38(2):189-96.
22. Fadare O, Parkash V, Gwin K, et al. Utility of α-methylacyl-coenzyme-A racemase (p504s) immunohistochemistry in distinguishing endometrial clear cell carcinomas from serous and endometrioid carcinomas. Hum Pathol. 2013 Dec;44(12):2814-21.
23. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, Leitao MM, Powell MA, Poveda A, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2014;24(9 Suppl 3):S55-60.
24. Ferguson SE, Tornos C, Hummer A, Barakat RR, Soslow RA. Prognostic features of surgical stage I uterine carcinosarcoma. The American journal of surgical pathology. 2007;31(11):1653-61.
25. Sreenan JJ, Hart WR. Carcinosarcomas of the female genital tract. A pathologic study of 29 metastatic tumors: further evidence for the dominant role of the epithelial component and the conversion theory of histogenesis. The American journal of surgical pathology. 1995;19(6):666-74.
26. McCochy MK, Hoang LN, Chui MH, et al. In depth molecular profiling of the biphasic components of uterine carcinosarcomas. J Pathol Clin Res. 2015 Apr. 9;1(3):173-85.
27. Cherniak AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcomas. Cancer Cell. 2017 Mar13;31(3):411-23.
28. Lawrenson K, Pakzamir E, Liu B, et al. Molecular analysis of mixed endometrioid and serous adenocarcinomas of the endometrium. PLoS One. 2015;10(7):e0130909.
29. Li W, Li L, Wu M, et al. The prognosis of stage IA mixed endometrial carcinoma. Am J Clin Pathol. 2019 Oct. 7;152(5):616-24.
30a. Qudolus MR, Sung CJ, Zhang C, et al. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. Reprod Sci. 2010 Jul;17(7):673-8.
30b. Kobel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. The American journal of surgical pathology. 2016;40(2):166-80.

31. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2014;138(4):484-91.
32. Soslow R, Longacre TA. Uterine Pathology: Cambridge University Press; 2012.
33. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, Matias-Guiu X, Mittal K, Mutter GL, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2019;38 Suppl 1:S25-s39.
34. Lim D, Alvarez T, Nucci MR, Gilks B, Longacre T, Soslow RA, et al. Interobserver variability in the interpretation of tumor cell necrosis in uterine leiomyosarcoma. The American journal of surgical pathology. 2013;37(5):650-8.
35. Parra-Herran C, Schoolmeester JK, Yuan L, et al. Myxoid leiomyosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 30 cases and review of the litterature with repraisal of its distinction from other uterine myxoid mesenchymal neoplasms. Am J Surg Pathol. 2016 Mar;40(3):285-301.
36. Oliva E, Young RH, Amin MB, et al. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphazising the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. Am J Surg Pathol. 2002 Apr;26(4):403-12.
37. Busca A, Parra-Herran C. Myxoid mesenchymal tumors of the uterus: an update on classification, definitions, and differential diagnosis. Adv Anat Pathol. 2017 Nov;24(6):354-61.
38. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2013;37(6):874-81.
39. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathologic scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2012;31(1):48-56.
40. Maiques O, Santacana M, Valls J, Pallares J, Mirantes C, Gatius S, et al. Optimal protocol for PTEN immunostaining; role of analytical and preanalytical variables in PTEN staining in normal and neoplastic endometrial, breast, and prostatic tissues. Hum Pathol. 2014;45(3):522-32.
41. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grad 3 endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. Am J Surg Pathol. 2018 May;42(5):561-8.
42. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, et al. Interpretation of P53 immunohistochemistry in endometrial carcinomas: Toward increased reproducibility. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38(1):123-131.
43. Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas - strategies for typing. Histopathology. 2013;62(1):89-110.
44. Hedley C, Sriraksa R, Showeil R, Van Noorden S, El-Bahrawy M. The frequency and significance of WT-1 expression in serous endometrial carcinoma. Hum Pathol. 2014;45(9):1879-84.
45. Lim D, Ip PP, Cheung AN, Kiyokawa T, Oliva E. Immunohistochemical Comparison of Ovarian and Uterine Endometrioid Carcinoma, Endometrioid Carcinoma With Clear Cell Change, and Clear Cell Carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2015;39(8):1061-9.
46. Oliva E. Cellular mesenchymal tumors of the uterus: a review emphasizing recent observations. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2014;33(4):374-84.

47. Hwang H, Matsuo K, Duncan K, Pakzamir E, Pham HQ, Correa A, et al. Immunohistochemical panel to differentiate endometrial stromal sarcoma, uterine leiomyosarcoma and leiomyoma: something old and something new. J Clin Pathol. 2015;68(9):710-7.
48. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. Histopathology. 2013;62(1):124-37.
49. Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. The American journal of surgical pathology. 2002;26(4):403-12.
50. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2013;32(1):45-65.
51. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. Histopathology. 2013;62(1):176-202.
52. Malpica A et al. Endometrial carcinoma, grossing and processing issues: Recommendations of The International Society of Gynecologic Pathologists. Int J Gynecol Pathol 2019;38 suppl 1:9-24.
53. Downes MR, Allo G, McCluggage WG, Sy K, Ferguson SE, Aronson M, et al. Review of findings in prophylactic gynaecological specimens in Lynch syndrome with literature review and recommendations for grossing. Histopathology. 2014;65(2):228-39.
54. McCluggage WG. Ten problematical issues identified by pathology review for multidisciplinary gynaecological oncology meetings. J Clin Pathol. 2012;65(4):293-301.
55. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. Advances in anatomic pathology. 2013;20(3):141-7.
56. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2014;33(2):127-34.
57. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2016;29 Suppl 1:S59-77.
58. McCluggage WG. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. Advances in anatomic pathology. 2018;25(2):71-84.
59. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2019;38 Suppl 1:S93-s113.
60. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. The American journal of surgical pathology. 2011;35(2):289-94.

61. Zaino RJ, Abendroth C, Yemelyanova A, Oliva E, Lim D, Soslow R, et al. Endocervical involvement in endometrial adenocarcinoma is not prognostically significant and the pathologic assessment of the pattern of involvement is not reproducible. Gynecologic oncology. 2013;128(1):83-7.
62. Nayar AG, Cross PA, Bulmer JN, Deen S, El-Sherif A. Comparison of examination of the entire uterine cervix with routine cervical sampling in hysterectomy specimens from women with endometrial cancer. J Clin Pathol. 2008;61(5):621-2.
63. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(3):744-51.
64. Orezzoli JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. Gynecologic oncology. 2009;113(3):316-23.
65. McCluggage G. Problematic areas in the reporting of endometrial carcinomas in hysterectomy specimens. Diagnostic Histopathology. 2009;15:571-81.
66. Weber SK, Sauerwald A, Polcher M, Braun M, Debald M, Serce NB, et al. Detection of lymphovascular invasion by D2-40 (podoplanin) immunoexpression in endometrial cancer. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2012;22(8):1442-8.
67. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, Jurgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JW, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(13):1742-50.
68. Hachisuga T, Kaku T, Fukuda K, Eguchi F, Emoto M, Kamura T, et al. The grading of lymphovascular space invasion in endometrial carcinoma. Cancer. 1999;86(10):2090-7.
69. Watari H, Todo Y, Takeda M, Ebina Y, Yamamoto R, Sakuragi N. Lymph-vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2005;96(3):651-7.
70. Matsuo K, Garcia-Sayre J, Medeiros F, Casabar JK, Machida H, Moeini A, et al. Impact of depth and extent of lymphovascular space invasion on lymph node metastasis and recurrence patterns in endometrial cancer. Journal of surgical oncology. 2015;112(6):669-76.
71. Winer I, Ahmed QF, Mert I, Bandyopadhyay S, Cote M, Munkarah AR, et al. Significance of lymphovascular space invasion in uterine serous carcinoma: what matters more; extent or presence? International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2015;34(1):47-56.
72. Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG, et al. Guidelines to aid in the distinction of endometrial and endocervical carcinomas, and distinction of independent primary carcinomas of the endometrium and adnexa from metastatic spread between the other sites. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38 Suppl.1;75-92.
73. Schmidt MB, Engel UH, Mogensen AM, Bulow S, Petersen LN, Holck S. [Lymph node identification in colorectal cancer specimens cases]. Ugeskr Laeger. 2009;171(35):2453-8.
74. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Ed. TNM Classification of Malignant Tumorurs. 8 ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2017.

75. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, Cantrell L, Schuler K, Hanna RK, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. The Lancet Oncology. 2017;18(3):384-92.
76. Euscher E, Sui D, Soliman P, Westin S, Ramalingam P, Bassett R, et al. Ultrastaging of Sentinel Lymph Nodes in Endometrial Carcinoma According to Use of 2 Different Methods. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2018;37(3):242-51.
77. Patologi 2017 [Available from: http://dbcg.dk/PDF%20Filer/Kap_3_Patologi_22_juni_2017.pdf]
78. Wang Y, Wang Y, Li J, Cragun J, Hatch K, Chambers SK, et al. Lynch syndrome related endometrial cancer: clinical significance beyond the endometrium. J Hematol Oncol. 2013;6:22.
79. Ketabi Z. Gynaecological cancers and surveillance in Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer. A national perspective March 2014.
80. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. J Clin Pathol. 2009;62(8):679-84.
81. Singh n, Wong R, Tckrakian N, Allen S-G, Clarke B, Gilks CB. Interpretation and reporting terminology for mismatch repair protein immunohistochemistry in endometrial cancer. BAGP Guidance Document: MMR Immunohistochemistry interpretation and terminology. Version 1.1 June 2020.
82. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI testing in endometrial cancer: Proceedings og ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. Int J Gynecol Pathol. 2021 Jan;40(1):5-16.
83. Cho CR, Cooper K, Crose S, et al. International Society of Gynecological Pathologists (ISGyP) Endometrial Cancer Project: Guidelines from the special techniques and ancillary studies group. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jan;38. Suppl. 1:114-22.
84. Brooks RA et al. Current recommmendations and recent progress in endometrial cancer. CA cancer J Clin 2019;69(4):258-279.
85. Goebel E et al. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. Virchows Archiv (2018)472:885-896.
86. Ortoft G et al. Predictive value of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification on survival and recurrence in the Danish population. Int J Gynecol Cancer 2021;0:1-9.
87. Léon-Castillo et al. Interpretation af somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. J Pathol 2020; 250:323-335.
88. Leòn-Castillo et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. J Pathol 2020; 250:312-322.

5. Metode

Litteratursøgning

Der er foretaget en systematisk søgning i PubMed. Referencer er tilføjet ad hoc, når ny viden publiceres.

Litteraturgennemgang

Endometriecancer arbejdsgruppen har gennemgået litteraturen, vægtet publikationerne, syntetiseret resultaterne og vurderet evidensen.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af medlemmerne af endometriecancer arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

Patientorganisationer har ikke været inddraget i denne anbefaling.

Høring

Denne retningslinje har ikke være i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Anbefalingerne har herefter været til høring i DGCGs bestyrelse.

Administrativ godkendelse:
17. april 2024

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinje forventes ikke at udløse betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Ej anført.

Forfattere og habilitet

Forfatterne til denne guideline har ingen interessekonflikter
På vegne af DGCG: Denne guideline er skrevet af endometriecancer gruppen

- Overlæge, Formand Anja Ør Knudsen, Onkolog, Odense Universitetshospital, Afdeling for onkologi
- Overlæge, næstformand, Kirsten Jochumsen, Gynækolog, Odense Universitetshospital

- Overlæge, Gitte Ørtoft Lykkegård, Gynækolog, Gynækologisk klinik, Rigshospitalet
- Overlæge, Marianne Mulle Jensen, Gynækolog, Gynækologisk/Obstetrisk afdeling, Aalborg Universitets hospital
- Overlæge, Mansoor Mirza, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Overlæge, Morten Jørgensen, Onkolog, Rigshospitalet, Onkologisk klinik
- Overlæge, Indra Baltrusaityte , Patolog, Odense Universitetshospital, Patologisk-anatomisk afdeling
- Overlæge, Birgitte Hjelm Winberg, Patolog, Herlev Hospital, Patologiafdelingen
- Overlæge, Bences Szilvasy , Patolog, Aalborg Universitetshospital, Patologisk-anatomisk afdeling
- Afdelingslæge, Nicoline Raaschou-Jensen, Onkolog, Herlev hospital
- Overlæge, Katja Dahl, Gynækolog, Århus Universitetshospital

Samlet vurdering af habilitet for forfattergruppen: Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2021. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer. Det er formandens (angivelse af den eller de personer som har vurderet habiliteten hvis ikke DMCG formanden har gjort dette) opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Ej anført

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Dansk Gynækologisk Cancer Database i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), 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.

Alle patienter med c. corpus uteri registreres i Dansk Gynækologisk Cancer Database (DGCD).
Det er vigtigt at registrere den supplerende molekylære klassifikation samt analyse metoden for alle med endometriecancer.

7. Bilag

Denne retningslinje har ingen bilag.

8. 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, 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 RKKP.