

*Forpath Masterclass 12/03/2013*

# *Gynecopathologie:*

## *Sereuze ovariumtumoren*

Dr. G. Jacomen  
AZ Sint Maarten  
Duffel/Mechelen  
[gerd.jacomen@emmaus.be](mailto:gerd.jacomen@emmaus.be)

Dr. M.-F. Dehou  
Labo CMP  
Bruxelles  
[mfd@labocmp.be](mailto:mfd@labocmp.be)

Ovariumcarcinomen zijn heterogene groep

Sereus

Mucineus

Endometrioid

Sereuze carcinomen worden onderverdeeld in LG en HG, dit zijn NIET 2 uitersten van een spectrum maar wel aparte ziektebeelden, 2 aparte families van tumoren

HG: agressieve tumoren bij oudere vrouwen en in kader van BRCA

Goede respons op (neoadj) chemo

ontstaat uit STIC

LG: iets jongere vrouwen maar traag verloop

Weinig chemosensitief

Ontstaat uit (micropapillaire) SBOT

Indeling sereuze tumoren:

Benigne tumoren: 50%

Cystadenoma

Cystadenofibroma

Adenofibroma

SBOT: 15%

(cyst)adenoCa: 35%

LG

HG

## **1. Benigne sereuze tumoren**

- Cystadenoma: indien hoofdzakelijk cystisch
- Cystadenofibroma: indien cystisch en solied
- Adenofibroma: indien hoofdzakelijk solied

Onderscheid is arbitrair en zonder klinisch belang

Epitheel moet minstens focaal "sereus" zijn = zoals tuba

Geen atypie/geen mitosen

Ev papillaire projecties: dens stroma bekleed met éénlagig epitheel

**DD:**

- corticale inclusiecyste: is arbitrair < 1cm; cystadenoom > 1cm
- folliculaire cyste: granulosacellen kunnen kubisch zijn, zoek naar theca cellen
- rete ovarii cyste: vnl in de hlius, vaak ook glad spierweefsel
- SBOT: papillaire projecties bij benigne tumoren worden bekleed met éénlagig epitheel zonder atypie, zonder stratificatie, zonder verlies aan cohesie
- Struma ovarii: in lumina colloid, IHC: TTF1, Thyroglobuline
- Endometriose (met weinig stroma): bloeding/siderofagen, zones duidelijker wijzend op endometriose
- Mucineus cystadenoma: bevat intracytoplasmatisch mucine

## **2. Laaggradig sereus Ca en SBOT**

Is 1 familie

SBOT veel frekwenter dan LG Sereus Ca

### **a) SBOT**

Goed gevormde papillen, hiërarchisch vertakkend

Soms ook cribriforme groei

Bekledend epitheel:

- stratificatie
- geringe/matige atypie, maar toch vrij uniforme kernen (ev met nucleool)
- wat wisselend uitzicht cytoplasma

indien sereuze tumor die grotendeels benigne lijkt maar in <10% tekenen van SBOT vertoont:

***“sereuze tumor met focale atypie/focale stratificatie”***

Maar van zodra extra-ovariële ziekete: minstens SBOT noemen!

### **b) Micropapillaire SBOT**

Slechtere prognose indien > 5mm: steeds vermelden (ook percentage)

Meer kans op: bilateraliteit

Ziekte op opp ovarium

Extra-ovariële implants

Niet-hiërarchische vertakkende papillen, of micropapillaire structuren rechtstreeks op grote papillen

Micropapil: lengte/breedte >5

In uitgesproken vorm: Medussa-hoofd

Cribriforme groei wordt ook als micropapillair beschouwd

### ***Hiërarchisch vertakkend:***

Stam die splitst in kleinere takken, dan weer in kleinere takken, geleidelijk tot twijgen waarop de bladeren (cellen) staan: zoals eik (chêne)

### ***Niet-hiërarchisch vertakkend:***

Rechtstreeks op dikke stam staan twijgen waaraan de bladeren: zoals knotwilg (saule têtard)

### **c) Micro-invasie:**

Destructieve invasieve groei in stroma

Ofwel > 3mm in grootste dimensie

Ofwel >10 mm<sup>2</sup> in opp

Iets frekwenter tijdens zwa, maar prognose is in deze setting niet slechter

Geen slechtere prognose in vgl met SBOT

Indien micro-invasie onder vorm van cribriforme groei of micropapillair patroon, of geïnverteerd macropapillair patroon: kans op duidelijk invasieve groei is reëel: stukken bijnemen! Patroon vermelden in verslag

In 60% van gevallen met micro-invasie is er ook pLVI, maar zonder prognostisch belang

**d) SBOT met intra-epitheliaal Ca**

Architectuur van SBOT maar cytologie eerder voor Ca en toch geen invasie

Diagnose per exclusionem:

- uitgebreid samplen om invasieve groei uit te sluiten
- DD met CCCa

**e) LG Sereus Ca**

Per definitie: destructieve stromale invasie > 5mm, of 10 mm<sup>2</sup> in opp!

3 patronen mogelijk:

- individuele cellen of kleine groepjes in het stroma
- kleine celgroepjes omgeven door optisch lege zone (retractie) = micropapillair patroon
- grotere papillaire structuren met fibrovasculaire as, omgeven door optisch lege zone = macropapillair patroon
- confluërende nesten van cellen = confluërende stromale invasie

**Cytologie:** LAAGGRADIG !!

Vrij uniform

Mitosen <12/10HPF (meestal <6/10HPF)

Kern licht atypisch en wisselend

Nucleool kan

Variant: "*psammocarcinoma*" als > 75% van de celgroepen psammomaalichaampjes vertoont

vaak pLVI, extraovariële ziekte

kan zich presenteren door talrijke psammomaalichaampjes op papsmeur

prognose = SBOT, niet = LG Sereus Ca

**f) IHC van LG Sereus Ca en SBOT**

P53 is normaal! (geen associatie met familiale syndromen)

ER/PR +

WT1 +

Calret –

**g) DD**

- 1) **SBOT vs benigne sereuze tumor:** stratificatie, atypie, verminderde cohesie cellen, (mitosen)
- 2) **SBOT vs LG Sereus Ca:** enkel door HE; zoeken naar invasie en rekening houden met criteria voor micro-invasiviteit
- 3) **SBOT vs HG Sereus Ca:** nucleaire graad volstaat, zelfs in afwezigheid van destructieve invasieve groei (vb op klein biopt)
- 4) **LG vs HG sereus Ca:** kernatypie en pleomorfie, mitosen, p53, Ki67
- 5) **LG sereus Ca vs Endometrioid Ca:** cave ronde lumina kan bij beide!, zoek naar zones van morulaire metaplasie of endometriose, vaak eerder lange slanke villi dan korte papillen, WT1?
- 6) **SBOT vs SMBOT** (MBOT endocervikaal type): focale mucineuze diff blijft SBOT, duidelijke mucineuze diff wordt SMBOT; anders geen verschil; vrij arbitrair; SMBOT vaker bij endometriose

- 7) **SBOT vs heldercellig Ca:** CCCa heeft meestal ook andere patronen dan papillair, geen micropapillaire groei en minder stratificatie; CCCa heeft weinig mitosen, meer atypie, ER-, WT1-; zoek naar endometriose als bevestiging voor CCCa
- 8) **SBOT vs papillair heldercellig cystadenoma:** in VHL-syndroom; geen stratificatie, brave cytologie, helder cytoplasma
- 9) **SBOT vs mesotheliale proliferatie:** mesotheliale cellen eerder kubisch; IHC calret, TAG72
- 10) **SBOT vs sertoliforme Leydigceltumor:** SLCT heeft ook andere patronen, nauwelijks stratificatie, kernen met grof chromatine en groeve; IHC: inhibine, calret, CK7
- 11) **SBOT vs granulosaaceltumor** met pseudopapillair patroon: IHC inhibine, calret
- 12) **SBOT vs struma ovarii:** struma meer uniforme cytologie, IHC TTF1, thyroglobuline

### **3. Hooggradig sereus Ca**

Origine

Meeste HG sereuze Ca zijn primair van de fimbriae

Onderscheid tubair – ovarieel – peritoneaal HG sereus Ca is van geen enkel klinisch belang

→ “primair pelvien HG sereus Ca”

Onderscheid met USC wel: als er aantasting is van Em meestal USC!

Meerdere *architecturale patronen* mogelijk, vaak samen

- Papillair: meestal onder vorm van spleetvormige lumina  
Psammoomlichaampjes kunnen, maar minder frequent dan bij LG Sereus Ca  
Micropapillair: oa in optisch lege ruimte: is GEEN pLVI!
- Solied
- Glandulair: vrij frequent  
Kernatypie groter dan in glandulaire zones van endometrioid Ca  
Kan zelfs microcystisch worden
- Transitioneel: lijkt op blaasCa

**Cytologie**

- Kernatypie +++
- Variatie in kernen tot 3-4x
- Hyperchromasie
- Tumoraal monsterkernen en reuzencellen
- Prominente nucleolen
- Vaak focaal heldercellig uitzicht
- Veel mitosen (ook atypische) >12/10 HPF

Opgelet:

- Soms zones met heldere cellen: is GEEN CCCa! (ook niet mixed type)
- Als duidelijke squameuze diff: geen sereus Ca, eerder endometrioid!
- 

**Na neoadj chemo**

Is zeer gevoelig aan platinum-bevattende chemo (←→ LG Sereus Ca)

Beschrijven waar je opruiming ziet

Prognostisch belangrijkste: **diameter grootste focus resttumor (cut off is 5 mm)**

Typering soms moeilijk door veranderde cytologie, maar als er opruiming is is kans groot dat het HG Sereus Ca was

Chemo-effect op stroma:

- Ontsteking (Lfc)
- Cholesterolnaalden/siderofagen
- Schuimcellen
- Fibrose/calcificaties

Chemo-effect op cellen:

- Ruimer cytoplasma: eos, schuimig
- Monsterkernen

**IHC**

WT1 +

ER +

P53 +

Opgelet: p53 is bij HG OSC meestal (vrijwel altijd) gemuteerd. Door mutatie wordt er meestal een niet-werkzaam proteïne p53 gevormd, wat het oncogeen effect verklaard. Dit proteïne wordt niet herkend door de normale afbraakmechanismen van p53, waardoor het halfleven van p53 verlengd en het met IHC kleurbaar wordt: de reactie is dan typisch zeer sterk en in vrijwel alle celkernen (cfr Barrett: 7 consecutieve kernen die sterk aankleuren). Soms wordt er echter door de mutatie GEEN p53 proteïne meer aangemaakt, zgn null-mutation of truncated mutation. Geen aanmaak betekent ook een absolute afwezigheid van keluring met IHC!

Dus zowel sterke positiviteit als volledige negativiteit zijn teken van p53 mutatie (idem Barrett). Enkel een lichte aankleuring in slechts enkele kernen toont aan dat er waarschijnlijk GEEN mutatie is.

### **DD**

- 1) **HG vs LG sereus Ca**: graad van kernatypie en –variatie, aantal mitosen, IHC p53
- 2) **HG Sereus Ca vs endometrioid Ca**: glandulaire diff met kernen Gr3 is eerder HG Ser, squam diff is endometrioid, sereus meer spleetvormige lumina en meer complexe papillen, meer knopvorming en hobnailcellen, IHC WT1, Vim
- 3) **HG Sereus Ca vs ongediff Ca**: enkel indien volledig geen diff naar sereus toe kan ongediff overwogen worden, in twijfel WT1 en als + toch sereus
- 4) **HG sereus Ca vs CCCa**: zoek naar zones met meer klassiek beeld van HG sereus Ca, CCCa is sterk atypisch maar relatief weinig mitosen, IHC WT1, ER
- 5) **HG OSC vs USC**: als ook endometriale aantasting eerder USC, tenzij metastastisch patroon, IHC WT1 maar onvoldoende onderscheid
- 6) **HG Sereus Ca vs mesothelioma**: andere cytologie, IHC calret, Tag72, NIET WT1
- 7) **HG Sereus Ca vs meta borstCa**: papillaire groei en psammooms voor HG Sereus Ca, IHC: mammoglobine/GCDFP15, WT1
- 8) **HG Sereus Ca vs meta ander Ca**: voorgeschiedenis, IHC volgens primaire haard
- 9) **HG Sereus Ca vs Embryonaal Ca**: lft !!! IHC CD30
- 10) **HG Sereus Ca vs YST**: lft !!! IHC aFP, WT1, ER, CK7

#### **4. Rapportering maligne ovariumtumoren**

##### ***Macro***

Afmetingen

Intact/geopend **bepaalt mee TNM !!!**

Buitenopp: glad/onregelmatig/adherenties **INKTEN !!!**

Op snede: kystisch/solied

Indien kystisch: Binnenopp: glad/papillaire structuren/nodules

Type vocht: vloeibaar/ingedikt/slijmerig

##### ***Prelevementen:***

Fimbriae volledig

Rest tuba waar onregelmatig (of volledig)

Ovarium: onregelmatig buitenopp

Kystewand met projecties, nodules

Soliede zones

Uterus: zoals altijd, maar ook aandacht voor onregelmatige zones op serosa

Omentum: indien macro neg: toch meerdere prelevementen

Indien macro pos: meten en 1 coupe ter bevestiging

##### ***Micro***

Tumortype: sereus/endometrioid/mucineus/...

Tumorgraad: gradering hangt af van type !!!!

Premaligne letsels/niet-invasieve letsels: SBOT, SMBOT, MBOT, STIC,...

Uitgebreidheid thv adnexen

Aanwezigheid tumor elders

Ev effect neo-adj chemo: waar? Grootste restdiameter?