

# Icke-epiteliala Äggstockstumörer

Nationellt vårdprogram

## Versionshantering

Datum	Beskrivning av förändring
2014-02-25	Slutlig version

Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2014-02-25.

Beslut om implementering tas i respektive region/landsting i enlighet med överenskomna rutiner.

Ansvarigt Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum Väst.

Vårdprogrammet publiceras enbart som pdf-dokument och finns att ladda ner på [www.cancercentrum.se](http://www.cancercentrum.se).

Nationellt vårdprogram för icke-epiteliala äggstockstumörer

ISBN: 978-91-87587-00-9

Februari 2014

# Innehållsförteckning

SAMMANFATTNING .....	1
1. INLEDNING .....	2
1.1 Vårdprogramgruppens sammansättning.....	2
1.2 Vårdprogramgruppen .....	2
1.3 Vanliga förkortningar.....	4
2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET.....	6
2.1 Förändringar jämfört med tidigare version .....	6
2.2 Vårdprogrammets förankring.....	6
2.3 Evidensgradering .....	6
3. EPIDEMIOLOGI .....	7
4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI .....	12
5. DIAGNOSTIK, UTREDNING .....	13
5.1 Diagnostik .....	13
5.2 Multidisciplinär konferens (MDK).....	14
5.3 Tumörmarkörer vid icke-epiteliala ovarialtumörer .....	14
6. HISTOPATOLOGI.....	21
6.1 Germinalcellstumörer .....	21
6.2 Könsträngs-stromacellstumörer.....	29
6.3 Övriga ovanliga tumörer, diverse.....	36
7. STADIEINDELNING.....	40
8. SYMPTOM, BEHANDLING GERMINALCELLSTUMÖRER.....	42
8.1 Kirurgi.....	43
8.2 Medikamentell behandling.....	44
8.3 Recidivbehandling .....	46
9. SYMPTOM, BEHANDLING KÖNSSTRÄNGS-STROMACELLSTUMÖRER.....	48
9.1 Adult granulosacellstumör.....	48
9.2 Tekom.....	52
9.3 Fibrom .....	52
9.4 Fibrosarkom.....	53
9.5 Sertoli-Leydigcellstumörer.....	53
10. BEHANDLING ÖVRIGA OVANLIGA TUMÖRER.....	55
10.1 Småcellig cancer, hypercalcemisk typ .....	55
10.2 Småcellig cancer, pulmonell typ.....	55
10.3 Storcellig neuroendokrin cancer .....	55

10.4 Adenosarkom .....	56
10.5 Mesonefrisk adnextumör .....	56
10.6 Carcinosarkom.....	56
11. TUMÖRUTVÄRDERING.....	58
12. UPPFÖLJNING och HRT .....	59
13. UTREDNING AV ÅTERFALL.....	61
14. EGENVÅRD, OMVÅRDNAD, REHABILITERING .....	62
15.FERTILITET, GRAVIDITET OCH OVARIALCANCER.....	65
16. KVALITETSREGISTER, INDIKATORER.....	66
17. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING .....	67
18. REFERENSER .....	68
19. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR .....	78
20. RELEVANTA LÄNKAR.....	79
BILAGA 1. ULTRALJUDSDIAGNOSTIK ICKE-EPITELIALA OVARIATUMÖRER	80

## SAMMANFATTNING

Detta vårdprogram omfattar handläggning och behandling av icke-epiteliala maligna ovarialtumörer och är ett komplement till det nationella vårdprogrammet för äggstockscancer. Hänvisning kommer ske till nationella vårdprogrammet för äggstockscancer avseende de kapitel som inte gör åtskillnad mellan epitelial respektive icke-epitelial ovarialcancer.

Det nationella vårdprogrammet ska fungera som ett ”paraplyprogram” med principer för handläggning och behandling baserat på bästa möjliga evidens. Vissa regionala skillnader kan uppstå mot bakgrund av att tolkningen av vissa problemställningar på forskningsfronten kan variera och skillnader i regionala förutsättningar föreligga. Samtidigt är vi skyldiga att bedriva en likvärdig vård varför regionala anpassningar bör motiveras.

Globalt utgör icke-epiteliala ovarialtumörer cirka 10 % av primära maligna tumörer i ovariet. Till skillnad från epitelial äggstockscancer (ovarialcancer,) är icke-epitelial maligna ovarialtumörer vanligen begränsad till ena ovariet och upptäcks i tidigt stadium. Vissa typer är mycket snabbväxande och kräver ett snabbt omhändertagande. Prognosen för kvinnor med icke-epiteliala ovarialtumörer, särskilt för dem med germinalcellstumörer, har undergått en väsentlig förbättring. Detta beror sannolikt på flera faktorer men den största vinsten torde tillskrivas kemoterapi. Mot bakgrund av de enskilda tumörtypernas raritet är det svårt att bedriva prospektiva randomiserade studier. Resultat har därför i vissa fall extrapolerats från andra tumörsjukdomar med liknande histologi såsom t. ex testikelcancer. Det är angeläget med internationellt forskningssamarbete och olika konsortium har bildats.

För vårdprogramgruppen

Elisabeth Åvall Lundqvist  
Ordförande

# 1. INLEDNING

Äggstockscancer (ovarialcancer) definieras som en malign tumör utgående från vävnaderna i en äggstock (en av de två kvinnliga reproduktiva körtlarna där äggen bildas). Icke-epiteliala tumörer i ovariet är en biologiskt mycket heterogen grupp, där flertalet diagnoser är mycket sällsynta. Tumörerna utgår antingen från äggcellerna (germinalcellstumörer) eller från stödjevävnaden i äggstocken (könssträngs-stromacellstumörer). Därutöver finns en tredje grupp bestående av övriga ovanliga icke-epiteliala tumörtyper.

## 1.1 Vårdprogramgruppens sammansättning

Vårdprogramgruppen består av en representant för gynekologisk tumörkirurgi, en för gynekologisk onkologi, en för bild- och funktionsmedicin och en representant för patologi/cytologi från de sju regionsjukhusen i Sverige. Dessa personer har utsetts av respektive linjeorganisation. Därutöver består vårdprogramgruppen av två sjuksköterskerepresentanter, en representant från gyncancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam) och komplementära experter som representerar vissa delområden. I vårdprogramgruppen ingår stödresurser från Regionalt cancercentrum väst med sjuksköterska, monitor och statistiker.

## 1.2 Vårdprogramgruppen

### *Norra regionen:*

Ulrika Ottander, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken

Karin Boman, universitetslektor, överläkare, onkologiska kliniken

Katrine Åhlström Riklund, professor, överläkare, Bild- och funktionsmedicin,  
Nuklearmedicin

Eva Lundin, universitetslektor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi,  
samtliga vid Norrlands Universitetssjukhus

### *Uppsala-Örebro regionen:*

Karin Stålberg, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken

Bengt Tholander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken

Antonina Bergman, medicine doktor, överläkare, Bild- och funktionsmedicinskt  
centrum/Röntgen

Anna Tolf, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi  
samtliga vid Akademiska sjukhuset

Fatma Bäckman, överläkare, kvinnokliniken

Andris Straumits, överläkare, onkologiska kliniken

Per Ingverud, överläkare, Bild- och funktionsmedicin

Patologi/cytologi (vakant)

samtliga vid Universitetssjukhuset Örebro

### *Stockholm-Gotlandregionen:*

Angelique Flöter Rådestad\*, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken

Elisabeth Åvall Lundqvist, adjungerad professor, överläkare, onkologiska kliniken

Boel Söderén, biträdande överläkare, röntgenkliniken Solna

Joseph Carlson, medicine doktor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi samtliga vid Karolinska Universitetssjukhuset

*Sydöstra regionen:*

Preben Kjølhede, professor, universitetsöverläkare, kvinnokliniken  
Gabriel Lindahl, doktorand, specialistläkare, onkologiska kliniken  
Gunnar Lindblom, överläkare, röntgenkliniken  
Julia Bak, överläkare, klinisk patologi och genetik, Diagnostikcentrum samtliga vid Universitetssjukhuset i Linköping

*Västra Götalandsregionen:*

Pernilla Dahm-Kähler, medicine doktor, överläkare, kvinnokliniken  
Marie Swahn, överläkare, onkologiska kliniken  
Henrik Leonhardt, doktorand, överläkare, radiologiska kliniken  
Per Nolemo, specialistläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi samtliga vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset

*Södra regionen:*

Christer Borgfeldt, docent, överläkare, kvinnokliniken  
Susanne Malander, medicine doktor, överläkare, onkologiska kliniken  
Katerina Håkansson, specialistläkare, BFC Röntgen  
Anna Måsbäck, medicine doktor, överläkare, Klinisk patologi, Lund, Labmedicin Skåne  
samtliga vid Skånes Universitetssjukhus Lund

*Sjuksköterskereköterrepresentanter*

Hirouth Tekeste Senbit, sjuksköterska, onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset  
Inga Niklasson, sjuksköterska, kvinnokliniken, NU-sjukvården, Trollhättan.

*Representant från Gynecancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam)*

Margaretha Sundsten, ordförande Gynsam

\* vid tiden för skrivandet.

Nuvarande adress: Angélique Flöter Rådestad, docent, överläkare, gynekologmottagningen, Ersta sjukhus, Stockholm och adjungerad till kapitel *Psykosocialt omhändertagande, sexualitet:*

## Adjungerade författare

*Patologi:* Anne-Marie Jacobsen, medicine doktor, överläkare, kliniken för klinisk patologi/cytologi, Norrlands Universitetssjukhus.

*Ultraljud:* Elisabeth Epstein, docent, överläkare, kvinnokliniken, Karolinska Universitetssjukhuset.

Redaktionskommittén består av Elisabeth Åvall Lundqvist (sammankallande), Bengt Tholander och Angélique Flöter Rådestad.

## Stödteam

Verksamma vid Regionalt cancercentrum väst:  
Erik Holmberg, PhD, systemanalytiker  
Erik Bülow, MSc matematisk statistik, statistiker  
Anna-Karin Dahl, specialistsjuksköterska, utvecklingssjuksköterska  
Britt-Marie Landin, sjuksköterska, kvalitetsregistersekreterare

### 1.3 Vanliga förkortningar

<b>AFIP:</b>	The Armed Forces Institute of Pathology
<b>AFP:</b>	Alfafetoprotein
<b>AMH:</b>	Anti-müllerian hormone
<b>BEP:</b>	Kemoterapiregim bestående av bleomycin, etoposid, cisplatin.
<b>CA-125:</b>	Cancer antigen 125
<b>CD117:</b>	Cluster of differentiation 117 (motsvarar proto-onkogenen c-kit)
<b>CD30:</b>	Cluster of differentiation 30
<b>CK:</b>	Cytokeratin
<b>EMA:</b>	Epitelialt Membran Antigen
<b>ER:</b>	Estrogen receptor
<b>ESMO:</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FANCF:</b>	Fanconi Anemia, Complementation Group F
<b>FATWO:</b>	Female adnexal tumor of probable Wolffian origin
<b>FHIT:</b>	Fragile histidine triad protein
<b>FOXL2:</b>	Forkhead box L2
<b>FSH:</b>	Follikelstimulerande hormon
<b>GCIG:</b>	Gynecologic Cancer InterGroup
<b>GFAP:</b>	Glial fibrillary acidic protein
<b>Glyp3:</b>	Glypican3
<b>hCG:</b>	Humant choriogonadotropin
<b>HpF:</b>	High power field
<b>hPL:</b>	Humant placenta laktogen
<b>Ki67:</b>	Alternativt MKI67
<b>LD:</b>	Laktatdehydrogenas
<b>LH:</b>	Luteiniserande hormon
<b>LKB1:</b>	Liver kinase B1
<b>MDK:</b>	Multidisciplinär konferens
<b>MIS:</b>	Müllerian inhibitory substance
<b>OCT4:</b>	Octamer-binding transcription factor 4
<b>PCO:</b>	Polycystiskt ovariesyndrom
<b>PGR:</b>	Progesteron receptor
<b>PLAP:</b>	Placentalt alkaliskt fosfatas
<b>RMI:</b>	Risk of malignancy index
<b>RUNX3:</b>	Runt-related transcription factor 3
<b>SALL4:</b>	Sal-like protein 4
<b>SCCOHT:</b>	Small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (småcellig ovarialcancer av hypercalcemisk typ)
<b>SCTAT:</b>	Sex cord tumor with annular tubules (könssträngsstromacellstumör med annulära tubuli)
<b>SIADH</b>	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone
<b>SMA:</b>	Smooth muscle actin



**SOEB:** Bilateral salpingooforektomi  
**SOX2:** SRY (sex determining region Y) – box 2  
**TSH:** Thyreoidea stimulerande hormon  
**VIM:** Vimentin  
**WHO:** World Health Organization

## 2. MÅL MED VÅRDPROGRAMMET

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att utveckla och bedriva en god vård av kvinnor med icke-epiteliala maligna ovarialtumörer. En god vård innefattar att vården ska vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. Detta innebär att alla patienter med maligna ovarialtumörer ska få en likvärdig utredning, behandling och uppföljning. Det är också en målsättning att handläggningen ska vara ändamålsenlig, väl samordnad och effektiv.

Uppföljning av dessa mål görs inom ramen för kvalitetsregisterarbetet och vid revision av vårdprogrammet.

### 2.1 Förändringar jämfört med tidigare version

Detta är den första utgåvan av ett nationellt vårdprogram för icke-epiteliala maligna ovarialtumörer i Sverige.

### 2.2 Vårdprogrammets förankring

Ett färdigt förslag till vårdprogram har skickats ut på remiss till Svensk sjuksköterskeförening, Svensk förening för onkologi, Svensk förening för obstetrik och gynekologi, Svensk förening för patologi, Svensk förening för bild- och funktionsmedicin samt till Gynecancerföreningarnas nationella samarbetsorganisation (Gynsam). Vårdprogramgruppen har efter bearbetning lämnat nytt förslag och som via RCC skickats ut på remiss till linjeorganisationerna. Därefter har vårdprogramgruppen gjort en bearbetning och lämnat ett slutligt förslag som RCC i Samverkan fastställt och publicerat.

### 2.3 Evidensgradering

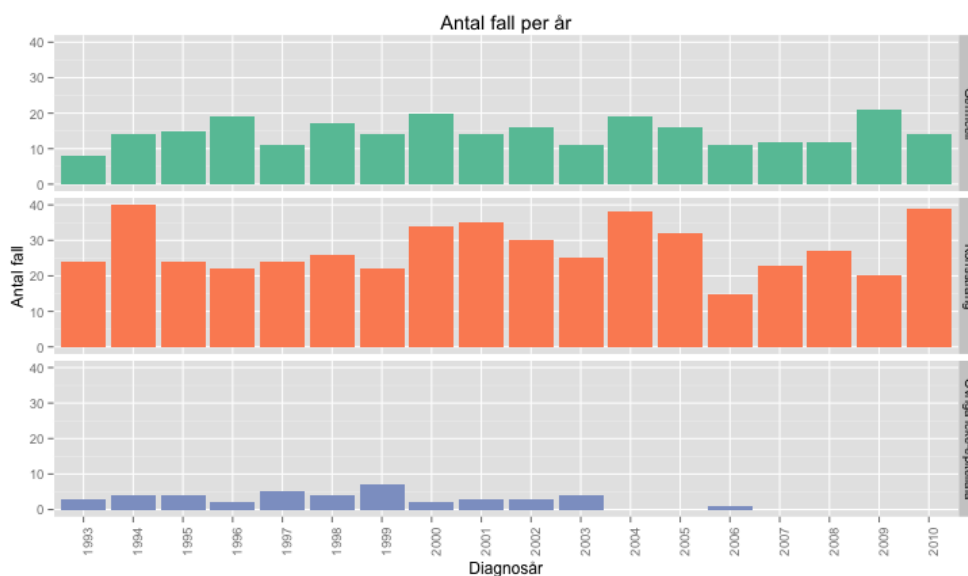
Vårdprogrammets rekommendationer grundar sig på bästa möjliga medicinska kunskap. Icke-epiteliala maligna ovarialtumörer är en heterogen grupp av sällsynta tumörer varför det finns mycket få randomiserade behandlingsstudier. De flesta rekommendationer baseras på retrospektiva studier från enskilda centra och små prospektiva fas II studier. Evidensstyrkan enligt grade varierar mellan mycket låg till måttlig.

### 3. EPIDEMIOLOGI

I Sverige utgör ovarialcancer 2,4 procent av all kvinnlig malign tumörsjukdom. År 2011 diagnosticerades 625 nya fall (Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2011). Denna siffra inkluderar såväl tumörer av epitelialt ursprung som de icke-epiteliala tumörerna. Epidemiologin för gruppen maligna ovarialtumörer i sin helhet finns beskrivna i nationella vårdprogrammet för äggstockscancer.

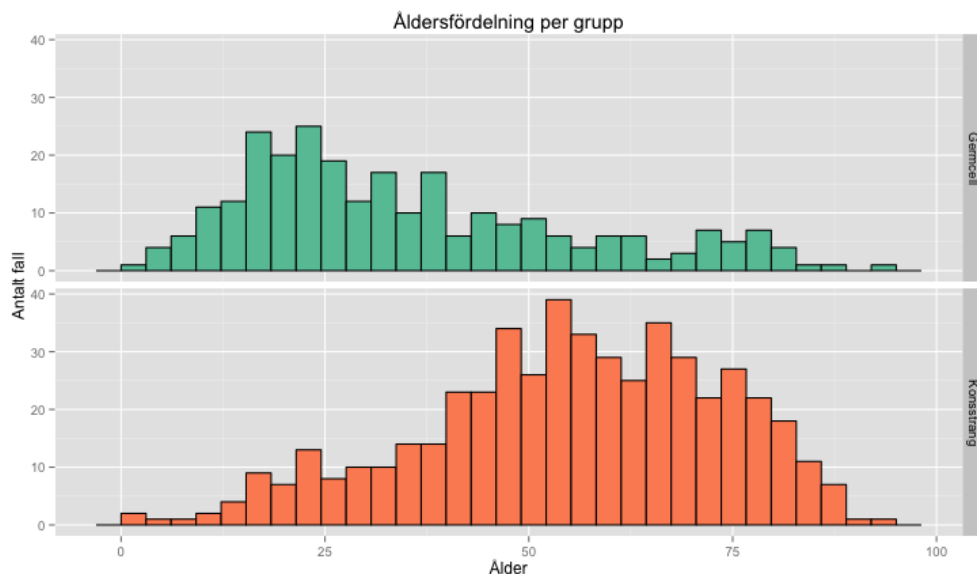
I Sverige utgör de icke-epiteliala tumörerna 6 % av alla primära maligna tumörer enligt data från landets sex Regionala cancercentrum, RCC. Antalet nya fall har under de senaste 30 åren legat stabilt (se figur 1). Incidensen internationellt anges enligt WHO ligga runt 10 % (Tavassoli och Devilee 2003).

Diagnoserna är definierade enligt Snomed-koder och Socialstyrelsens anvisningar (ICD-O/3). Tumörer med osäker malignitetspotential är inte medräknade i denna statistik.



Figur 1. Antalet nya fall av icke-epitelial maligna ovarialtumörer uppdelat på germinalcellstumörer, könssträngs-stromacellstumörer och övriga icke-epiteliala tumörer per år under tidsperioden 1993-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Germinalcellstumörer drabbar i regel flickor och unga kvinnor medan könssträngs-stromacellstumörer vanligen drabbar peri- och postmenopausala kvinnor, se figur 2.



Figur 2. Åldersspecifik incidens. Antalet nya fall av germinalcellstumörer och könsträngs-stromacellstumörer per ålder under tidsperioden 1993-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

#### Germinalcellstumörer

Gruppen germinalcellstumörer som helhet utgör 20-30 % av tumörer i ovariet. Men av dessa är 95 % benigna och då huvudsakligen i form av mogna teratom. Den maligna delen utgör 3 % (1,6 % i svenskt material) av totala antalet maligna ovarialtumörer, inklusive de epiteliäla. Denna rapporterade andel gäller västvärlden. Japan rapporterar en högre incidens, 20 %. Cirka 60 % av de ovarialtumörer som upptäcks hos kvinnor som är 21 år eller yngre är germinalcellstumörer. Av dessa är cirka en tredjedel maligna och utgör därmed den vanligaste ovarialmaligniteten hos unga.

Av de maligna tumörerna i denna grupp är dysgerminomen vanligast och utgör 1-2 % av alla maligna ovarialtumörer. De ses framförallt i åldern 10 – 30 år, medelåldern vid diagnos är 23 år. Huvudparten diagnostiseras i tidigt stadium. Gulesäckstumörer är näst vanligast och även här drabbas yngre kvinnor, medianåldern är 19 år. Tumören växer fort och är högmalign (Björkholm et al. 1990, Williams et al. 1997). Utöver dessa tumörer ingår icke-gestationell choriocarcinom och embryonalt carcinom i gruppen. Båda drabbar yngre kvinnor och är högmaligna men sällsynta. Tumörerna ses ofta i form av blandtumörer, med olika kombinationer av germinalcellstumörer, ibland germinalcell-könsträngs-stromacellstumörer. För övriga diagnoser i gruppen se kapitlet Histopatologi.

#### Könsträngs-stromacellstumörer

I denna grupp ingår tumörer uppbyggda av granulosa-, teka-, Sertoli-, Leydigceller eller fibroblaster av stromalt ursprung, enbart eller i kombination. Könsträngs-stromacellstumörer utgör cirka 8 % (i det svenska materialet 3,6 %) av maligna ovarialtumörer.

Granulosacellstumörer är vanligast och utgör internationellt 70 % av diagnoserna i denna grupp. Av all diagnostiserad maligna ovarialtumörer utgör

granulosacellstumörer 3% - 5 %. Dessa siffror stämmer väl med data från Sverige (76 % respektive 2,7 %). De kan utvecklas i alla åldrar. Den adulta typen är vanligast (95 %) och medelålder vid insjuknandet är 58 år. Den juvenila typen utgör 5 % och debuterar före 30 års ålder.

Sertoli- Leydigcells tumörer är sällsynta. De utgör färre än 0,5 % av maligna ovarialtumörer. Tumörtypen kan förekomma i alla åldrar men drabbar huvudsakligen unga kvinnor, medelåldern är 25 år. De diagnostiseras ofta tidigt och prognosen är god.

Tekom- fibrom gruppen är huvudsakligen benigna tumörer men här ingår fibrosarkom, som är den vanligaste sarkomatösa förändringen i ovariet och mycket malign, men likväl mycket ovanlig.

För övriga diagnoser i gruppen och Övriga sällsynta tumörer se kapitlet Histopatologi.

Antal rapporterade fall till cancerregistret åren 1993 till 2010 relaterat till olika diagnoser i respektive grupp av icke-epiteliala maligna ovarialtumörer framkommer av tabell 1. Den vanligaste diagnosen bland maligna germinalcellstumörer var maligna teratom med 35.7 % (92 av 258) medan dysgerminom svarade för 25.2 %. Färskare motsvarande siffror från det finska cancerregistret visar att dysgerminom var vanligast (37.5%) efterföljt av maligna teratom inkluderande teratocarcinom (Pauniahio et al. 2012).

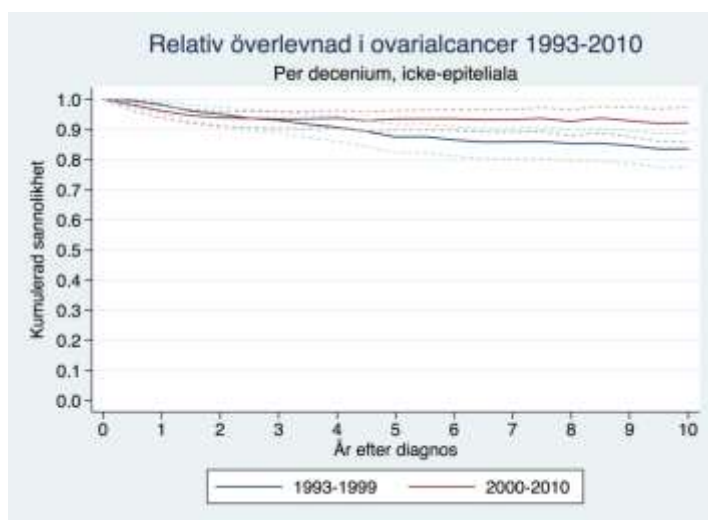
*Tabell 1. Antal nya fall av maligna icke-epiteliala ovarialtumörer (enligt ICD-O-3) rapporterade till cancerregistret (alla åldrar inkluderade) under tidsperioden 1993-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.*

Grupp	Morfologi	Antal
<b>Germinalcells</b>	90803: Teratom, malignt (=omogt teratom)	92
	90603: Dysgerminom	65
	82403: Carcinoid (exkl appendix)	39
	90713: Gulesäckstumör (endodermal sinustumör)	29
	90843: Dermoidcysta med malign omvandling	26
	90723: Embryonalt carcinom	3
	90703: Embryonalt carcinom	1
	90853: Blandad germinalcellstumör	2
	90903: Struma ovarii, malign	1
		<b>Totalt</b>
<b>Könssträngs</b>	86203: Granulosacells tumör, malign	382
	86313: Sertoli-Leydig cells tumör, malign	26
	88103: Fibrosarkom	8
	86003: Tekom malignt	6
	86403: Sertoli- cell carcinom	4
	86303: Arrhenoblastom malignt	1
	<b>Totalt</b>	<b>427</b>
<b>Övriga</b>	91103: Mesonefroid cancer	38
	80413: Småcellig cancer	4

Fotnot: De första 4 siffrorna återspeglar den morfologiska diagnosen. Den femte siffran anger malignitetspotential dvs 0= benigt, 1= osäker malign potential/borderline, 2= cancer in situ, 3= malign.

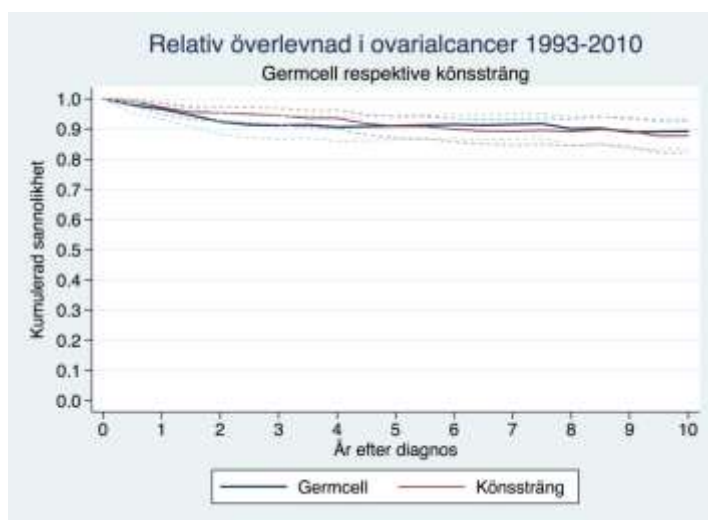
### Relativ överlevnad

Relativ överlevnad är det cancerutfall som oftast används i populationsbaserad cancerstatistik och anger överdödlighet jämfört med den förväntade dödligheten i befolkningen. Vårt material medger ingen jämförelse över tid annat än att vi jämfört 90-tal, 1993 - 1999 mot 2000 - 2010. Här ses ingen signifikant skillnad (se figur 3). Några större förändringar har heller inte skett i behandling mellan dessa perioder. Effektiv kemoterapi kom redan innan 1993.



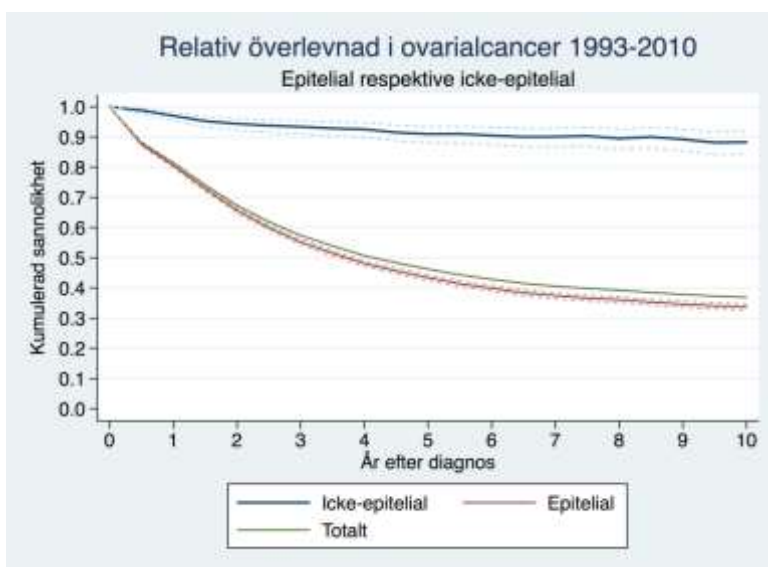
Figur 3. Relativ överlevnad i icke-epiteliala maligna ovarialtumörer under tidsperioden 1993-1999 jämfört med 2000-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Vid jämförelse mellan de båda huvudgrupperna germinalcells- och könssträngsgruppen ses ingen skillnad i relativ överlevnad (se figur 4).



Figur 4. Relativ överlevnad i germinalcellstumörer och könssträngs-stromacellstumörer under tidsperioden 1993-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

Vid jämförelse av överlevnad mellan epitelial och icke-epitelial malign ovarialtumör finns signifikant skillnad för 2-årsöverlevnad på 66 % respektive 94 % samt för 5-årsöverlevnad på 43 % respektive 91 % (se figur 5). Detta speglar bland annat att de vanligaste icke-epiteliala tumörerna (dysgerminom, granulosa cell och Sertoli-Leydig cell tumör) diagnostiseras i stadium I, och att flertalet diagnoser svarar utmärkt på kemoterapi.



Figur 5. Relativ överlevnad i epitelial och icke-epitelial maligna ovarialtumörer under tidsperioden 1993-2010. Data bearbetade av Regionalt cancercentrum väst.

## 4. NATURALHISTORIA OCH ETIOLOGI

Det finns begränsat med data i litteraturen beträffande etiologi och riskfaktorer för icke-epiteliala maligna ovarialtumörer.

### **Germinalcellstumörer**

Germinalcellstumörer uppkommer i de celler (de så kallade primitiva germinalcellerna) som bildar ägg hos kvinnan och spermier hos män. Ur den primitiva germinalcellen utvecklas embryonala och extraembryonala strukturer. Majoriteten av germinalcellstumörer uppkommer i äggstocken men de kan även ha extragonadal lokalisering såsom i mediastinum och retroperitonealt. Etiologin bakom germinalcellstumörer är ofullständigt klarlagd. Den extragonadala lokaliseringen kan möjligen förklaras av en ofullständig migration av germinalcellerna från gulesäcken till gonaderna under embryogenesen.

### **Könssträngs-stromacellstumörer**

Det finns teorier om att förhöjda gonadotropinnivåer såsom hos postmenopausala kvinnor eller vid infertilitetsbehandling ökar risken för att utveckla granulosa-cellstumörer. Detta genom att gonadotropinerna i höga nivåer skulle stimulera granulosa-cellerna till att maligniseras eller trigga i gång en redan existerande granulosa-cellstumör (Willemsen et al. 1993).

Man har också funnit att kromosomavvikelser med trisomi i kromosom 12 eller 14 samt monosomi av kromosom 22 är vanliga i granulosa-cellstumörer (Mayr et al. 2002). Germinalcellsmutation i *LKB1*-genen som är associerat med Peutz-Jaegers syndrom ger misstanke om ökad risk att utveckla granulosa-cellstumörer (Owens et al. 2002). En somatisk mutation av *FOXL2* genen är också associerat med granulosa-cellstumör utveckling (Shah et al. 2009).

Metylering av promotor-regioner kan leda till att tumörsuppressorgener undertrycks. Man har i en studie kunnat se att 68 % av granulosa-cellstumörerna var hypermetylerade i åtminstone en gen, till exempel *RUNX3*, *FANCF*, *FHIT* (Dhillon et al. 2004).



## 5. DIAGNOSTIK, UTREDNING

### 5.1 Diagnostik

Diagnostik, utredning och remittering vid adnextumör med misstanke på icke epitelial maligna ovarialtumörer skiljer sig inte från handläggningen av epitelial ovarialcancer (se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2012).

#### *Rekommendationer*

- Gynekologiskt ultraljud är förstahandsmetod för undersökning av adnextumör. Ultraljudsfynd som kan tala för icke-epitelial maligna ovarialtumörer, se Bilaga 1.
- RMI beräkning med CA125 kan användas för remitteringsbeslut. Cytologi bör utföras vid ascites eller pleuravätska.
- Preoperativ biopsi bör enbart utföras vid tecken på spridd sjukdom.
- Vid klinisk misstanke om malign ovarialtumör hos kvinnor < 40 år bör provtagning av alfafetoprotein (AFP), humant choriongonadotropin hCG i serum och laktat-dehydrogenas (LD) utföras, förutom CA 125. Därutöver kan placentalt alkaliskt fosfatas (PLAP) ibland vara förhöjt vid dysgerminom. Inhibin B och antimüllerian hormone (AMH) kan vara förhöjt vid granulosa-cellstumörer och båda bör analyseras vid misstänkt granulosa-cellstumör. Ett alternativ är att preoperativt serumprov fryses ned för senare analys efter histologiskt svar. Vid förhöjda tumörmarkörer bör dessa följas tills normalisering. S-calcium är viktigt vid misstanke om småcellig cancer av hypercalcemisk typ.
- DT thorax och DT buk bör utföras preoperativt för kartläggning av tumörutbredning. Vid överraskningsdiagnos utförs DT thorax och buk postoperativt inför ytterligare behandling.
- MRT kan utföras om ultraljud inte är konklusivt, eller om mer information önskas om lokal tumörutbredning inför avancerad kirurgi.

#### **Övrig utredning**

- Vid misstanke på gonadoblastom bör karyotyp bestämning utföras eftersom de kan ha kromosomavvikelser och tumören kan utvecklas från outvecklade gonadanlag (Colombo et al. 2009).
- Vid misstanke om granulosa-cellstumör och tekom bör endometriebiopsi tas för att utesluta en samtidig endometrie-cancer.
- Vissa småcelliga carcinom kan ge hypercalcemi, hyponatremi och inadekvat ADH-sekretion (SIADH) som kan ge trötthet, illamående, huvudvärk och kräkningar samt kramper (Reed et al. 2010).
- Positronemissionstomografi (PET)-CT kan vara av värde vid neuroendokrin och småcellig histopatologi samt vid dysgerminom eftersom dessa tumörer har hög metabolisk aktivitet (Reed et al. 2010).

- Vissa germinalcellstumörer (gulesäckstumörer, embryonala carcinom och choriocarcinom) är högmaligna tumörer och kräver ett snabbt omhändertagande (inom 2 veckor).

## 5.2 Multidisciplinär konferens (MDK)

Den definitiva diagnosen av icke-epiteliala ovarialtumörer bör ställas efter histopatologisk undersökning av kirurgiskt preparat. Diagnostiken är svår och bör utföras av referenspatolog i gynekologisk patologi och klassas enligt WHO. Histologiskt svar var ej samstämmigt i 37 % mellan initial diagnos och eftergranskning i en studie (Ray-Coquard et al. 2010). Fryssnittsteknik är osäker och bör undvikas för behandlingsbeslut.

Då tumörerna är ovanliga och ofta drabbar fertila kvinnor är det vanligt, och adekvat i fertilitetsbevarande syfte, att en ovarialresektion är utförd vid den primära kirurgin. Tidpunkten för reoperation med SOE och staging beror på om tumören anses vara högmalign och väntetiden för reoperation. Dessa patienter bör diskuteras på MDK både inför och efter kompletterande kirurgi med definitivt histologisk bedömning för behandlingsbeslut.

Deltagande läkare vid MDK bör representera bild-och funktionsmedicin, gynekologisk tumörkirurgi, gynekologisk onkologi samt patologi/cytologi. Kontaktsjuksköterska bör närvara vid konferensen. Därutöver adjungeras vid behov andra specialiteter och professioner, till exempel barn- och urologisk onkolog.

## 5.3 Tumörmarkörer vid icke-epiteliala ovarialtumörer

### Germinalcellstumörer

- Tumörmarkörer har en viktig roll i diagnostik, behandling och uppföljning av germinalcellstumörer.
- Preoperativt serumprov för bestämning av AFP, hCG, LD och CA-125 rekommenderas vid misstanke om malign adnextumör hos kvinnor < 40 år.
- Vid gulesäckstumör är AFP-nivåerna ofta mycket höga och används för att styra behandlingen. Samma gäller hCG vid choriocarcinom. Vid embryonalt carcinom och blandtumörer kan måttligt förhöjda värden av den ena eller båda markörerna förekomma.
- Vid rent dysgerminom är AFP normalt och hCG normalt eller endast lätt förhöjt.
- LD kan vara förhöjt vid dysgerminom och kan då användas i uppföljning av behandling.
- Falskt förhöjda värden i serum av AFP och hCG är sällsynta, men kan förekomma om heterofila antikroppar mot djurprotein finns hos patienten. Försiktighet rekommenderas i fall där laboratorieresultat inte stämmer med kliniska fynd.

- Olika testmetoder ger ofta olika resultat vid analys av markörer, särskilt för hCG.
- Serumvärden av tumörmarkörer från olika sjukhuslaboratorier kan skilja sig avsevärt.

### *Alfafetoprotein, AFP*

Alfafetoprotein (AFP) är ett onkofetalt antigen och transportprotein med molvikt 70 kD och är fostrets motsvarighet till albumin. AFP produceras hos fostret i gulesäcksvävnad, gastrointestinal vävnad och lever och förekommer i riklig mängd i gulesäck och amnion-vätska. Hos vuxna finns spårämngder i levercellerna. Vid primär levercancer är AFP-nivåerna mycket höga. Falskt förhöjt AFP kan förekomma vid annan leversjukdom som cirrhos, infektion och efter trauma. AFP är förhöjt hos 60-70 % av alla fall med testikelcancer av icke-seminomtyp. Förhöjd AFP-nivå kan även förekomma vid njurbäckencancer.

AFP är en känslig markör för vissa varianter av maligna germinalcellstumörer i ovariet (tabell 2). Vid gulesäckstumör (malign endodermal sinustumör) är AFP-nivåerna ofta mycket höga och används för att styra behandlingen. AFP är också lätt till måttligt förhöjt i flera fall av embryonala carcinom och maligna teratom av blandtyp och kan då användas kliniskt tillsammans med hCG som markör. Rena omogna teratom brukar inte uttrycka AFP och inte heller dysgerminom eller rent choriocarcinom. Serumprov för bestämning av AFP bör tas i alla fall av germinalcellstumörer. Helst bör preoperativt prov erhållas. Om förhöjd AFP-nivå i serum påvisas i fall av dysgerminom ska kompletterande histologisk undersökning av primärtumören utföras för att avslöja nästen av gulesäckstumör eller embryonalt carcinom och kombinationskemoterapi övervägas på misstanke om blandtumör. Vid rena dysgerminom är AFP i serum alltid normalt.

### *Humant choriogonadotropin, hCG*

hCG är ett hormon som under graviditet fysiologiskt produceras av moderkakans cytotrofoblastceller. hCG är ett glykoprotein med molvikt 36 kD och består av en alfa- och en betaenhet samt 8 olika sidosockerkedjor. Kombinationen av dessa resulterar i stor variabilitet i strukturen av hCG. I serum och urin förekommer förutom ordinärt hCG minst fem ytterligare former: hyperglykosylerat hCG och hCG med fyra olika varianter eller fragment av beta-enheten. I tidig graviditet efter implantation dominerar hyperglykosylerat hCG, som produceras av invasiva cytotrofoblastceller. Det ersätts dock successivt av ordinärt hCG under de 4-6 första veckorna. Vid trofoblatsjukdom mola, invasiv mola eller choriocarcinom är hCG förhöjt i 90 % av fallen och har visat sig vara den ideala tumörmarkören, helt specifik och med mycket stor känslighet att påvisa även små tumörhärdar om  $10^3$ – $10^4$  celler. Behandlingen av trofoblatsjukdom kan därför helt styras av bestämningar av hCG i serum. Det förekommer dock även falskt förhöjda värden av hCG, även om det är ovanligt. De kan orsakas av så kallade heterofila antikroppar i humant serum mot djurprotein, som interagerar med laboratorietestets antikroppar. Försiktighet rekommenderas i fall där kliniska fynd inte stämmer med laboratorieresultat. Denna felkälla har orsakat onödig behandling mot förmodad malign sjukdom och är viktig att känna till. Rekommendationer för att undvika detta problem finns och inkluderar bland annat urin-analys, analys med alternativ testmetod samt bestämning av humana musantikroppar (HAMA) eller heterofila antikroppar (American College of Obstetricians and Gynecologists 2002, Rothmensch och Cole 2000, Cole och

Sutton 2003, Ismail 2009, Stenman 2009). Förhöjt hCG i serum kan också förekomma vid njurbäckencancer, pancreascancer, ventrikelcancer och levercancer.

Alfa-enheten av hCG är identisk med den som ingår i hypofyshormonerna LH, FSH och TSH. Beta-enheten är dock unik för hCG, men skiljer sig mycket lite från LH's beta-enhet. Båda hormonerna kan binda sig till samma receptor och detta är också en felkälla vid serumanalys med tester för hCG. Alla hCG-tester använder minst en antikropp riktad mot beta-hCG. I moderna immunometrisk metoderna ingår flera antikroppar riktade mot olika epitoper på beta-enheten samt en mot alfa-enheten. Det finns över 20 olika kommersiella laboriemetoder för hCG, med olika prestanda och känslighet att mäta de olika varianterna av hCG. Samtliga fungerar bra som graviditetstest. När hCG används som tumörmarkör vid mola, malign trofoblastsjukdom och vid germinalcellstumörer är det dock viktigt att använda en metod, som korrekt mäter alla varianter av hCG och beta-hCG fragment. Vissa metoder kan ge falskt för låga värden vid persisterande sjukdom efter behandling. Man kan inte jämföra analysresultat från olika laborier utan vidare, vilket har betydelse när patienter remitteras mellan olika sjukhus (Cole och Sutton 2003, Stenman 2009).

Vid malign germinalcellstumör av blandtyp förekommer ibland stegring av hCG (tabell 2). I dessa fall kan markören användas i kombination med AFP. Vid embryonala carcinom är hCG förhöjt i cirka hälften av fallen och vid choriocarcinom är hCG kraftigt förhöjt och används för att monitorera terapieffekten. Vid rena dysgerminom kan hCG vara lätt förhöjt. Om denna markör är mera påtagligt förhöjd i serum innebär det att det inte är fråga om ett rent dysgerminom. Patolog bör konsulteras för kompletterande diagnostik i dessa fall.

Tabell 2. Tumörmarkörer vid maligna germinalcellstumörer i ovariet

	AFP	hCG	LD	CA-125
Dysgerminom	–	±	+	±
Gulesäckstumör	+++	–	±	±
Omoget teratom (rent)	–	–	±	±
Embryonalt carcinom	+	+	+	±
Choriocarcinom	–	+++	+	?
Blandad germinalcellstumör	+	+	+	±

+++ : Högt nivå i serum. + : Förhöjd nivå i serum. ± : Förhöjd eller normalnivå i serum.  
 AFP: alfafetoprotein      hCG: choriogonadotropin      LD: Laktatdehydrogenas

### *Laktatdehydrogenas, LD*

LD (eller synonymen LDH) förekommer i cytoplasma i alla levande celler. Förhöjda nivåer i serum förekommer vid alla former av vävnadsdestruktion och celldöd. LD är ett tetrameriskt enzym som kan bestå av tre olika enheter, A, B och C. Generna som kodar för LD-A och -C är lokaliserade till kromosom 11, medan genen för LDH-B är lokaliserad till kromosom 12p. Vid testikelcancer är

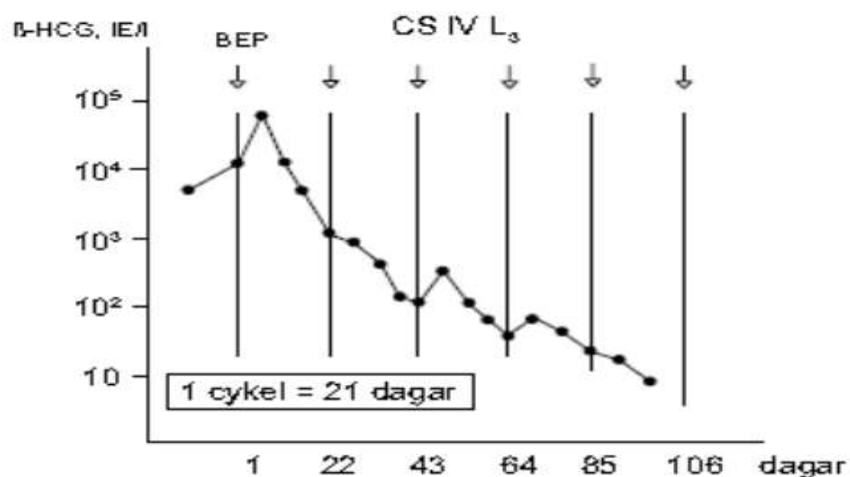
kromosom 12p amplifierad. Fem olika isoenzymer av LD finns i blodplasma. LD-1 är framför allt förhöjt vid testikelcancer, medan LD-5 är förhöjt vid leversjukdom. LD används i klinisk rutin vid lymfom, som har hög cellomsättning. Förhöjda värden ses vid testikelcancer, särskilt seminom där LD-1 ofta är enda förhöjda markör. LD korrelerar vid testikelcancer till tumörbörda och prognos (Stenman 2009). LD är inte specifikt och har inte haft någon utbredd användning i Sverige vid germinalcellstumör i ovariet, men bör kunna användas vid dysgerminom på samma sätt som vid seminom.

#### *Placentalt alkaliskt fosfat, PLAP*

PLAP uttrycks i hög grad i seminom och dysgerminom, men även i viss mån vid epitelial ovarialcancer. Metoder för serumanalys finns men används inte rutinmässigt i Sverige (Hirano et al. 1987, Koshida et al. 1990).

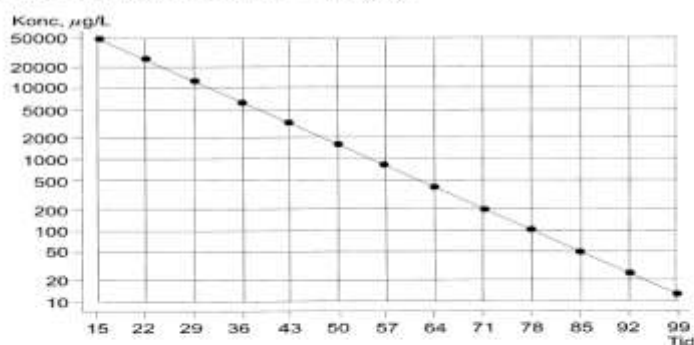
#### *Användning av AFP och hCG i serum för att monitorera terapi effekt*

Om AFP och eller hCG i serum är förhöjt preoperativt eller postoperativt vid germinalcellstumör i ovariet kan endera eller båda dessa två markörer användas för att monitorera terapi effekten efter kirurgi och under kemoterapi. AFP sjunker med en halveringstid av 7 dygn, hCG med en halveringstid av 3 dygn efter radikal kirurgi eller under effektiv kemoterapi. Om inte markörvärdena sjunker i denna takt kan det innebära resttumör eller bristande effekt av pågående kemoterapi. Vid testikelcancer av icke-seminom-typ har det visats att förlängd halveringstid av endera av de två markörerna i serum är prognostiskt ogynnsamt. Den svensk-norska SWENOTECA-gruppen rekommenderar därför noggrann monitorering av AFP och eller hCG i serum under pågående kemoterapi (Olofsson et al. 2011, se även fördjupningslitteratur SWENOTECA VIII). Om avvikelser från önskad halveringstid påvisas, finns särskilda åtgärdsrekommendationer. Dock måste hänsyn tas till att vid kemoterapi mot manifest sjukdom eller kvartumör efter operation kan en utsvämning av AFP eller hCG ske i serum direkt efter kemoterapikur med ett temporärt peak-värde. Därför måste prov för AFP och eller hCG tas på dag 1, dag 5 och 15 i varje behandlingscykel och halveringstiden mäts utifrån detta peak-värde enligt figur 6. I praktiken plottas markörvärdena i semi-logaritmiska nomogram, (figur 7).

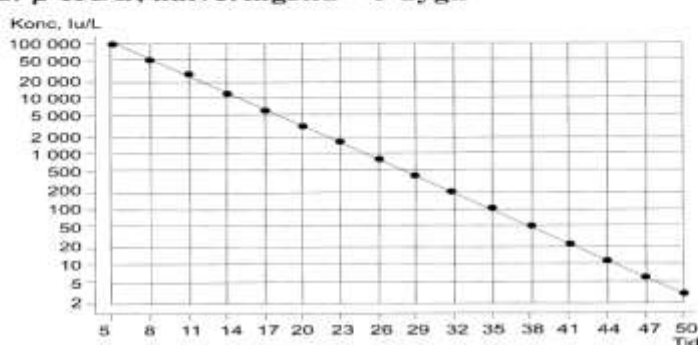


Figur 6. Exempel på förhöjt peak-värde av hCG i serum på dag 5 i första BEP-kur vid avancerad testikelcancer (SWENOTECA III och IV, 1999)

### 17. AFP, halveringstid = 7 dygn



### 18. $\beta$ -HCG, halveringstid = 3 dygn



Figur 7. Logarimiska nomogram för plottning av AFP och  $\beta$ HCG i serum under kemoterapi. (SWENOTECA VIII, 2012)

## Könssträngs-stromacellstumörer

- Vid könssträngs-stromacellstumörer är inhibin, särskilt inhibin B samt anti-müllerian hormone (AMH) förhöjda i serum i majoriteten av fall, särskilt vid granulosa-cellstumör.
- Preoperativt serumprov för bestämning av inhibin B, AMH och CA-125 rekommenderas. Alternativt kan fryst serum förvaras i väntan på histologisk bedömning av operationspreparaten och senare analys.
- Inhibin B och AMH kan användas i uppföljningen under och efter behandling.

### FSH och östradiol

Follikelstimulerande hormon (FSH) är ett hypofyshormon som utsöndras i kraftigt förhöjda nivåer efter menopaus på grund av upphävd feedback från ovariet via östradiol. Granulosa-cellstumör är i många, men inte alla fall, östrogenproducerande. Patienter med dessa tumörer kan därför få symptom på östrogenproduktion, som till exempel postmenopausala blödningar. I serum kan då inte sällan konstateras förhöjd östradiolnivå och sänkt FSH-nivå. Efter radikal kirurgi sjunker östradiolnivåerna och FSH stiger till postmenopausala värden. Detta förhållande kan utnyttjas för uppföljning av dessa patienter. Vid recidiv av

granulosacellstumör är det däremot inte säkert att FSH sjunker ända ned till premenopausala värden även om ektopisk östrogenproduktion föreligger. Det kan bero på defekta feedbackmekanismer. Även om östradiol ofta är förhöjt hos patienter med granulosacellstumör, har tillförlitlig korrelation mellan östradiolnivå och tumöraktivitet inte kunnat beläggas (Mom et al. 2007) och bestämning av östradiol i serum har otillräcklig sensitivitet för granulosacellstumör (Lappöhn et al. 1989). Den kliniska nyttan av rutinmässiga hormonbestämningar är därför tveksam, och rutinmässig hormonbestämning rekommenderas inte. Däremot kan dessa analyser vara av visst värde vid klinisk misstanke om granulosacellstumör. Idag finns dock känsligare och mer specifika serummarkörer (inhibin och AMH) för granulosacellstumörer.

### *Inhibin*

Inhibin är ett peptidhormon med en alfa-kedja och en beta-kedja och produceras i testikelns Sertoli-celler och i ovariets granulosa- och tekaceller i folliklarna, där inhibin kan påvisas med immunhistokemi. Inhibin är involverat i de hormonella feedbackmekanismer som styr ovarierna. Normalt hämmar inhibin FSH-sekretionen i hypofysen. Inhibin B bildas fysiologiskt i primärfolliklar och små folliklar under utveckling, medan inhibin A bildas i den fullt utvecklade, dominanta follikeln samt i corpus luteum efter ovulationen. Fysiologiska serumnivåer av inhibin A (< 150 ng/L) och B (< 200 ng/L) fluktuerar under menstruationscykeln. Hos postmenopausala friska kvinnor är inhibin A < 5 ng/L och inhibin B < 15 ng/L. Äldre radioimmunoassay-metoder kunde inte skilja de båda formerna åt. Förhöjda värden av inhibin påvisades dessutom vid mucinos epitelial ovarialcancer (Robertson et al. 1999). Idag finns kommersiellt modern immunofluorometrisk och ELISA-metodik med bättre upplösning och prestanda, som särskiljer inhibin A och B, och inte ger förhöjda värden vid epitelial ovarialcancer (Petraglia et al. 1998, Robertson et al. 1999, Geerts et al. 2009).

Vid granulosacellstumör är inhibin patologiskt förhöjt i majoriteten av fall. Inhibin B i serum, mätt med modern metodik är mer förhöjt över fysiologiska nivåer (cirka 60 ggr) än inhibin A (cirka 6 ggr) vid klinisk progressiv tumörsjukdom (Robertson et al. 1999, Rey et al. 1996, Lane et al. 1999, Long et al. 2000). Inhibin B lämpar sig därför bäst att mäta vid granulosacellstumör och andra könssträngsstromacellstumörer. Mom och medarbetare påvisade vid granulosacellstumör nivåer av inhibin B i intervallet 327 – 22 520 ng/L. I andra studier (Petraglia et al. 1998, Robertson et al. 1999) har sensitiviteten för inhibin B i serum att påvisa granulosacellstumör varierat mellan 89 % – 100 %. Falskt negativ serumnivå av inhibin B kan dock förekomma. Specificiteten för inhibin B var å andra sidan 100 % i de studierna. Inhibin sjunker till låga eller ej påvisbara nivåer efter kirurgi (Jobling et al. 1994, Petraglia et al. 1998) i motsats till CA-125, som kan vara förhöjt i mer än 6 veckor efter operation. Kvarstående förhöjda nivåer av inhibin tyder på kvarstående sjukdom. Om inhibin stiger är recidiv sannolikt. Förhöjda inhibin-nivåer har påvisat recidiv 11 månader tidigare (medianvärde) än kliniska symtom (Bogges et al. 1997, Mom et al. 2007). I andra studier rapporteras motsvarande ledtid upp till 2 år (Gustafson et al. 1992, Jobling et al. 1994). Detta kan ha betydelse vid granulosacellstumör, då tidigt upptäckt recidiv ökar möjligheterna till potentiellt kurativ kirurgi.

### *Anti-müllerian hormone (AMH eller MIS)*

AMH (synonym: müllerian inhibitory substance, MIS) tillhör (liksom inhibin) tillväxtfaktor-familjen TGF-beta. AMH är ett glykoprotein som fysiologiskt modulerar ovariets follikeltillväxt genom att selektera en dominant follikel och reducera övriga folliklars känslighet för stimulerande FSH. I motsats till inhibin är AMH-nivån i serum konstant under menstruationscykeln. Efter menopaus sjunker AMH till låg eller ej påvisbar nivå. AMH i serum sjunker även före menopaus i takt med sjunkande antal kvarvarande aktiva folliklar i ovariet. AMH kan därför användas för att uppskatta antalet kvarvarande funktionella folliklar och förutsäga menopaus (La Marca et al. 2006). Hos kvinnor med polycystiskt ovariesyndrom (PCO) är AMH-nivåerna i serum nära tre gånger högre än hos friska menstruerande kontroller (median 86 versus 33,5 pmol/L) och är relaterat till grad av hyperandrogenism och follikelantal. AMH-nivå i serum kan därför användas som ett diagnostiskt kriterium för PCO med sensitivitet 67 % och specificitet 92 % vid cut-off-nivå 60 pmol/L. (Pigny et al. 2006) AMH påvisas i serum med ultrakänslig och specifik ELISA-metod.

En förhöjd serumnivå av AMH är mycket specifik för granulosa-cellstumör (Rey et al. 1996, Gustafson et al. 1992). Den enda ovarialtumör av annan typ med förhöjd AMH-nivå är Sertoliumör. Förhöjt AMH har inte påvisats vid någon annan benign eller malign ovarialtumör eller vid annan typ av cancer.

Rey och medarbetare fann förhöjda nivåer av AMH hos 8 av 9 patienter (89 %) med progressiv granulosa-cellstumör (Rey et al. 1996). I andra studier var sensitiviteten för AMH för att påvisa sjukdomsprogress vid granulosa-cellstumör 76 % – 91 % (Lane et al. 1999, Long et al. 2000, Gustafson et al. 1992). Således förekommer även falskt negativ AMH nivå vid granulosa-cellstumör (Petraglia et al. 1998). Geerts och medarbetare föreslår därför att både Inhibin B och AMH mäts för att öka sensitiviteten (Geerts et al. 2009). AMH i serum har inte korrelerat med tumörstadium och tycks inte heller korrelera med inhibin-nivån. Efter framgångsrik kirurgi eller annan behandling sjunker AMH-nivån i serum till mycket låg eller ej påvisbar nivå på några få dagar (Lane et al. 1999, Gustafson et al. 1992). AMH kan användas för att bedöma kirurgisk radikalitet, samt för att förutsäga sjukdomsåterfall. Lane och medarbetare rapporterade att 15 av 56 kvinnor med opererad granulosa-cellstumör hade förhöjt AMH i serum. I 9 av dessa fall fanns kliniskt påvisbar tumör. Hos 6 ytterligare patienter påvisades efter utredning återfall eller progress. Rey och medarbetare visade att 10 av 11 (91 %) fall i klinisk remission hade normal AMH-nivå. I ett fall var AMH förhöjt utan påvisbar tumör (Rey et al. 1996). Long och medarbetare rapporterade normal AMH-nivå hos 23 av 24 fall i klinisk remission. Av dessa fick 15 senare recidiv. AMH indikerade då recidiv i alla utom ett av de fallen (Long et al. 2000). Studierna visar att enstaka fall med falskt positiv eller negativ AMH-nivå förekommer.



## 6. HISTOPATOLOGI

Detta kapitel baserar sig på de kvalitetsrekommendationer som utarbetats av KVASt (KVAletets och STandardiserings) gruppen för gynekologisk patologi inom Svensk Förening för Patologi. För remissinformation, utlåtanden och grundläggande utskärningsanvisningar hänvisas till Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2012. Som basreferenser har WHO klassifikation och läroböcker i patologi använts, se fördjupningslitteratur.

### Introduktion

Icke-epiteliala ovarialtumörer är sällsynta och biologiskt heterogena. Tumörerna bygger strukturer som påminner om olika vävnader som ses under fosterutveckling eller funktionella ovariala strukturer. Ofta tar man för givet att tumören uppkommer från till exempel en skadad groddcell, men eftersom inget förstadium är känt för dessa tumörer vet man egentligen inte genesen.

Histologisk klassifikation sker enligt WHO (Tavassoli & Devilee 2003). De icke-epiteliala ovarialtumörerna kan förenklat indelas i tre grupper;

- I. Germinalcellstumörer (alternativ benämning köncellstumörer)
- II. Könsträngs-stromacellstumör (alternativ benämning gonadal stromatumör)
- III. Övriga ovanliga tumörer (inklusive maligna mesenkymala tumörer)

För en del tumörer finns det tillräckligt vetenskapligt underlag för gradering och risk bedömning. Andra finns endast beskrivna som fallrapporter eller små studier med få fall.

### 6.1 Germinalcellstumörer

Cellerna i kroppen delas upp i germinala och somatiska celler. Germinalceller (könceller) kan bygga en ny individ. Hos människor finns två sådana celler – spermie och ägg. Somatiska celler består av alla övriga celler i kroppen. Germinalceller är speciella då de kan bygga både somatiska vävnader (hud, hjärna, o s v) samt celler som normalt inte finns i kroppen, till exempel placentavävnad och fostervävnad.

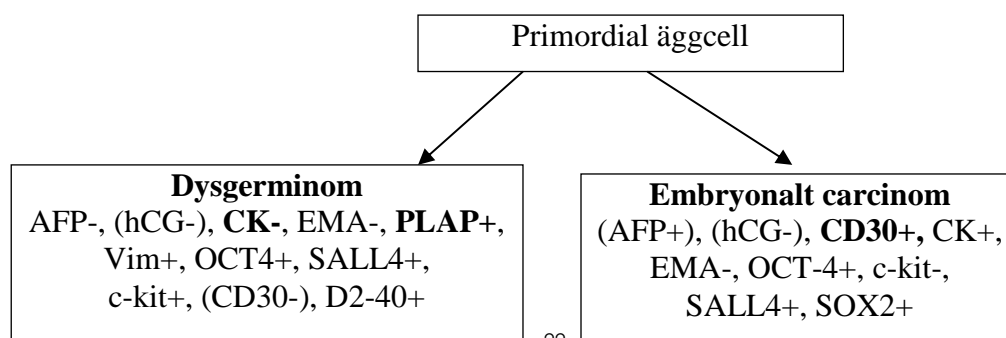
Med termen germinalcellstumörer menar man tumörer som kännetecknas av vävnad som vanligen inte finns i det mogna ovariet. Sådana tumörer finns i både benigna och maligna former, samt former där risken för tumöråterfall eller metastasering är svårvärderad (tumörer med malign potential). Germinalcellstumörer utgår från primordiala germinala celler som under utvecklingen migrerar från gulesäcken till den primitiva gonadala listen och blir inkorporerade i primitiva könsträngar. Likheter ses mellan germinalcellstumörer hos kvinnliga och manliga individer. Germinalcellstumörer utgör 20-30% av alla primära ovarialtumörer, de vanligaste (cirka 95 %) är benigna och utgörs av mogna teratom. En modifierad WHO klassifikation av germinalcellstumörer framgår av tabell 3.

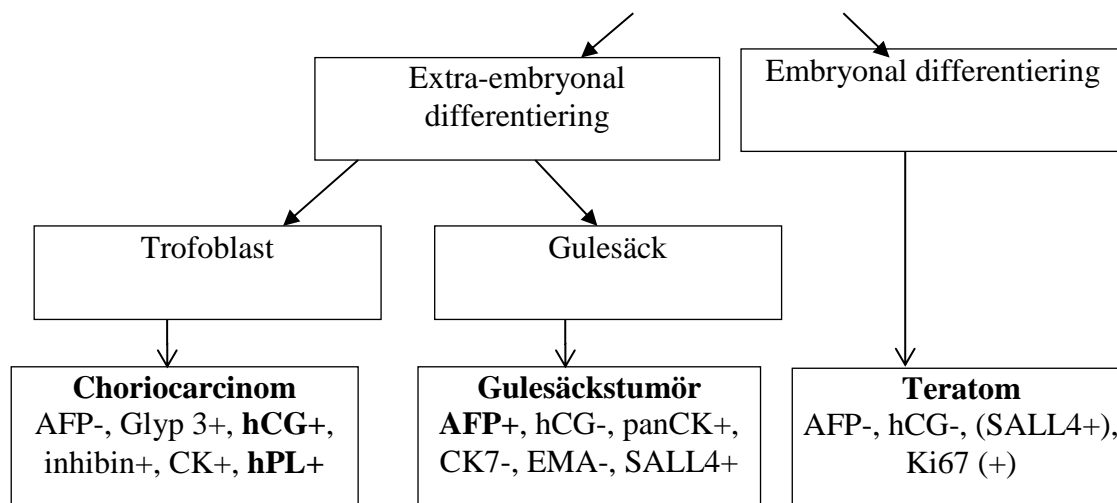
Tabell 3. Germinalcellstumörer (Snomedkod M 90643, engelsk översättning *germ cell tumors*) – modifierad histologisk WHO klassifikation (Tavassoli och Devilee 2003).

WHO klassifikation	Morfologikod	Benign/Malign	Engelsk översättning
Teratom			<i>Teratoma</i>
Moget	M 90800	Benign	<i>Mature teratoma</i>
Solida			
Cystiska			<i>Dermoid cyst</i>
(Dermoid)	M 90803	Malign	<i>Immature teratoma</i>
Omoget			
Grad 1			
Grad 2			
Grad 3			
Monodermalt	M 90800 +	Benign/Malign	
Struma ovarii	tumörspecifik		
Carcinoid	kod, ex.	Malign	
Ependymom	M80703		
Glioblastoma	skivepitelcancer		
multiforme			
PNET <sup>1</sup>		Malign	
Malign			
transformation			<i>Teratoma with malignant transformation</i>
Dysgerminom	M 90603	Malign	<i>Dysgerminoma</i>
Gulesäckstumör (endodermal sinus tumör)	M 90713	Högmalign	<i>Yolk sac tumor, YST</i>
Embryonal cancer	M 90703	Högmalign	<i>Embryonal carcinoma</i>
Polyembryom	M 90723	Högmalign	<i>Polyembryoma</i>
Icke-gestationellt choriocarcinom	M 91003	Högmalign	<i>Non-gestational choriocarcinoma</i>
Blandade GCT		Maligna	<i>Mixed germ cell tumor</i>
Blandade GCT- könssträngs- stromacelltumörer			<i>Mixed germ cell-sex-cord stroma tumor</i>
UNS		Malign	NOS
Gonadoblastom	M 90731	Osäker malign	<i>Gonadoblastoma</i>

<sup>1</sup> PNET= Primitiv neuro-ektodermal tumör

Vissa tumörformer producerar särskilda tumörmarkörer, bland andra AFP och kan påvisas genom immunhistokemiska färgningar (Cao et al. 2009, Rabban och Zaloudek 2013), se figur 8.





Figur 8. Utfallet av immunohistokemiska färgningar för olika germinal cellstumörer. + positivt utfall, (+) vanligen positiv, - negativt utfall, (-) vanligen negativt utfall.

## Teratom

### *Moget (cystiskt) teratom/dermoidcysta*

**Klinik:** Den vanligaste ovarialtumören och den absolut vanligaste germinalcellstumören, utgör 95 - 99 % av teratomen och ses i alla åldrar (Kurman et al. 2011). Ursprung i primordiala könsceller. Normal karyotyp, diploid, liksom mogna prepubertala testisteratom. Kan kompliceras kliniskt av ruptur, samt torsion, framförallt hos yngre och vid graviditet. Kan vara associerad med dysfunktionell uterusblödning. Ibland ses autoimmun hemolytisk anemi. Utgör ibland en kontralateral tumör till en malign germinalcellstumör.

**Makroskopi:** 8-15 % är bilaterala, 5 mm - 40 cm, vanligen 5-10 cm. Vanligen cystiska. Runda-ovala, med slät, glänsande, grå-vit kapsel och innehåller oftast talg, som är flytande vid temperaturer över 34 grader. Inne i tumören ses vanligen en hårbärande utbuktning som ofta innehåller ben eller tänder. Mogna solida teratom existerar och kan vara associerade med peritoneala gliala implantat, vilket inte försämrar prognosen.

**Mikroskopi:** Ofta cystisk och innehåller mogna strukturer framförallt hår, talg och olika vävnader från de tre groddbladen. Om tumören domineras av en typ av vävnad klassas dessa som monodermala teratom, se nedan. Oftast utgörs vävnaden av thyroideavävnad, och kallas då för struma ovarii. De flesta patienter med struma ovarii är asymtomatiska men ibland ses hyperthyreoidism.

**Malignitetspotential:** Benign.

### *Omoget teratom*

**Klinik:** Utgör färre än 1-3% av teratomen (1% av maligna ovarialtumörer). Ofta aneuploida. Vanligast upp till 20 års ålder, ses nästan aldrig postmenopausalt. Växer ofta snabbt. Kan torkvera.

**Makroskopi:** Vanligen solida, unilaterala, 9-28 cm. I 10-15 % ses ett moget teratom i kontralaterala ovariet. Cystisk och solid med varierande snittyta. Ofta

kapselruptur och adherenser. Kan även innehålla annan germinalcellstumör, eventuellt blandade typer.

**Mikroskopi:** Innehåller olika sorters vävnad framförallt hud och nervvävnad inklusive omogna strukturer.

Malignitetsgraderas enligt AFIP/WHO efter mängden omoget neuroektodermalt epitel, framför allt neuroektodermala rosetter och tubuli (O'Connor et al. 1994). 1 bit per cm av största tumördiameter rekommenderas. Lågförstoringsfält motsvarar här x40, d v s x10 i okularen och x4 i objektivet.

- Grad 1: Sparsamt med omoget epitel, sammanlagt  $\leq 1$  lågförstoringsfält i ett och samma snitt.
- Grad 2: Omoget neuroepitel är vanligt, sammanlagt  $>1-\leq 3$  lågförstoringsfält i ett och samma snitt.
- Grad 3: Omoget neuroepitel, överstigande 3 lågförstoringsfält, i ett och samma snitt.

Bland grad 1 och 2 är 10 % aneuploida, bland grad 3 är 66 % aneuploida.

Metastaser kan ha annan sammansättning än originaltumören och kan mogna vid kemoterapi. Mogen gliomatos (GFAP+) har utmärkt prognos och metastaser med mogen vävnad i övrigt graderas som Grad 0.

**Differentialdiagnos:** Teratom med malign transformation, Malign mesodermal blandtumör.

**Malignitetspotential:** Maligna tumörer med god prognos vid grad 1. Sämre prognos vid mer uttalad omognad. Recidiverar då ofta och sprids framförallt peritonealt med implantation och metastaserar främst para-aortala lymfkörtlar senare till lungor, lever. En studie av teratom hos barn (ovariella, testikulära och extragonadala) visade att omogna teratom har mycket bra prognos. Förekomsten av framförallt gulesäckstumör var viktigare än tumörgrad för recidiv (Heifetz SA et al. 1998).

### ***Monodermala teratom***

Teratom innehåller vanligen olika typer av vävnader. Ibland ses endast en vävnadstyp (monodermalt teratom) vanligast är thyroideavävnad (så kallad struma ovarii). Andra exempel är neuroektodermal differentiering, vaskulär- eller talgkörtelvävnad.

Teratomen bör Snomedkodas som teratom (moget eller omoget) samt med separat Snomedkod för respektive tumörkomponent. ”Struma ovarii” existerar ofta som benign thyroideavävnad och kodas då som struma.

### ***Teratom med malign transformation av icke-köncells komponenter (Somatiska tumörer)***

Ur teratomvävnadens olika differentieringsvarianter kan tumörer uppstå, vilket ses i cirka 1 % av teratomen. Den vanligaste formen är skivepitelcancer ur ett moget cystiskt teratom, mindre vanligt är andra typer av cancer, carcinoid med flera. Dessa tumörer är ofta större och mer snabbväxande än de mogna, benigna teratomen. Ibland kan den maligna tumören växa över teratomet och därmed orsaka diagnostiska problem vid differentiering mot metastas. Spridning sker vanligen via direkt överväxt och peritoneala implantat. Lymfogen eller hematogen spridning är mindre vanligt. 5-års-överlevnad är enbart 15-30 % vilket återspeglar dess aggressiva form. Skivepitelcancer begränsad till ovariet har dock visat 63 % 5-års-överlevnad.

## Dysgerminom

**Klinik:** Dysgerminom utgör 1-2 % av ovarialtumörerna och är den vanligaste maligna ovariella germinalcellstumören. Ses i alla åldrar från 7 månader till 70 år, 80 % är under 30 år. Fall inom familjer finns rapporterade. Dysgerminom är associerad med gonadoblastom, vilken oftast ses i dysgenesitillstånd och ses även i kombination med andra germinalcellstumörer. Förhöjda AFP-nivåer talar för inslag av gulesäckstumör. LD och LD1 kan vara förhöjda. Karyotypbestämning rekommenderas, framförallt vid tecken till virilisering och menstruationsavvikelser. Detta på grund av ökad risk för bilaterala, ofta mikroskopiska, tumörer framförallt i form av dysgerminom vid dysgenetiska gonader. Multipla förändrade DNA-kopior ses med ökad DNA-mängd, en del har mutation i c-kit-genen.

**Makroskopi:** Bilateral i 15 % eller mer vid association med gonadoblastom. Från några cm till 50 cm, gummiaktigt mjuk, vanligen solid. Cystor talar för andra inslag, vanligen av teratom. Stora tumörer kan vara rupturerade med adhesionser. Grårosa-brun, nekros och blödning framförallt i stora tumörer. Multipla bitar rekommenderas framförallt från avvikande områden.

**Mikroskopi:** Motsvarar seminom i testis. Stora runda-oval celler med distinkt cellgräns vid bra fixering. Ljus, lätt granulär eller klar cytoplasma, lymfocytinfiltrerade bindvävssepta. PAS-positiv vid kort, effektiv fixering. Central kärna med skarpt kärnmembran och fingranulerat, ojämnt kromatin. Jätteceller kan ses. Mitoser. I 6-8 % ses syncytiotrofoblastiska jätteceller och hCG-produktion och immunhistokemisk positivitet. Ansamlingar kan likna choriocarcinom men cytotrofoblaster saknas. Detta påverkar ej prognosen. Ingen etablerad möjlighet för prognos histologiskt. Sämre prognos är associerat med metastas, adhesionser, spridning till omgivande strukturer, bilateralitet och stora tumörer, men bot kan ses även vid dessa faktorer. Inslag av embryonal cancer (keratin+, CD117-) ger sämre prognos.

**Immunhistokemisk färgning:** PLAP+, SALL4+, c-kit+ (CD117), OCT-4+ (kärnfärgningar). Även D2-40+, lågmolekylärt CK-.

**Differentialdiagnos:** Embryonal cancer, gulesäckstumör, steroidcellstumör, klarcellscancer, lymfom, granulosacellstumör.

**Malignitetspotential:** Malign. 5 års-överlevnad vid unilaterala rena dysgerminom med intakt kapsel är >90 %. Ruptur och adhesion kan försämra prognosen. Lymfkörtelspridning ses, framförallt iliaca communis och nedre paraaortalt eventuellt även mediastinum och supraclaviculärt. Hematogen spridning brukar ses senare, framförallt till lungor, lever och ben. Vid dysgenetiska gonader utförs bilateral SOE på grund av risken för gonadoblastom.

## Gulesäckstumör (Endodermal sinus tumör)

**Klinik:** Sällsynt men den näst vanligaste germinalcellstumören. Förekommer vanligast hos barn och unga kvinnor 10-30 år, sällan över 40 år. Hos peri- och postmenopausala kvinnor ses ofta relation till epitelial tumör. Buksmärtor och tumörmassa i nedre buk och lilla bäckenet, sällan endokrina symtom (vilket dock kan uppträda i blandtumörer med andra komponenter till exempel choriocarcinom). Växer snabbt och aggressivt. Nästan alla har höjt S-AFP. Gulesäckstumör skall misstänkas vid värden över 1000 ng/ml. Även CA-125 och CEA kan vara förhöjda. Vid operation har spridning redan skett hos 30-70 % av fallen.

**Makroskopi:** Unilateral. Bilateralitet talar för metastas. Median diameter 15 cm (3-30 cm). Ytan är vanligen slät, 25 % har kapselrupturer. Solida-cystiska, gula-grå,

ibland nodulerade. Blödning och nekros är vanligt. I 15 % ses dermoidcysta ipsilateralt eventuellt med förkalkning. Aldrig bilateral men ibland ses dermoidcysta eller ”streak gonad” kontralateralt.

**Mikroskopi:** Gulesäckstumör är ofta kombinerad med andra germinalcellstumörer och associerad med förhöjt S-AFP. Denna är differentierad mot gulesäcksstrukturer och innehåller både primitiva epiteliäla och mesenkymala strukturer och har många olika växtsätt. Den mest karakteristiska är retikulärt växtsätt med luckert, myxoitt stroma med mikrocystor och labyrintlika hålrum klädda med klarcelligt eller platt epitel med varierande atypi och PAS-diastapositiva globuli i cytoplasman. I 13 – 20 % ses Schiller-Duvall-kroppar, vilket är patognomont. En ovanlig variant är polyembryom. Syncytiotrofoblaster ses sällan. Ofta glykogenförkomst.

**Immunhistokemi:** Cytoplasman i tumörcellerna nästan alltid AFP+ (fokalt), alfa-1-antitrypsin (AAT)+ (fokalt) och keratiner (CK)+ (generellt, även diffust lågmolekylärt CK+), men EMA-, hCG- och CD30-, SALL4+ och Glypican 3+.

Innehållet i cystor med mera: AFP+ och A-1-AAT+. AFP diskriminerar bra mot klarcellig cancer men ej vid differentiering mot endometrioid cancer. Apikalt i enteriska körtlar ses CEA+.

**Differentialdiagnos:** Klarcellscancer, carcinosarkom, endometrioid cancer, steroidcelltumör, melanometastas, metastas av hepatocellulär cancer med mera. Skall skiljas från andra germinalcellstumörer: Dysgerminom, embryonal cancer. Hos unga: Juvenil granulosacellstumör, småcellig cancer av hypercalcemisk typ och Sertoli-Leydigcelltumör.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Metastaserar och invaderar tidigt. Lymfkörtelmetastaser först till paraaortala och iliaca communiskörtlar, därefter mediastinalt och supraclaviculärt. Senare hematogen spridning. Rena hepatoida eller glandulära (framförallt intestinala) tumörer svarar sämre på behandling.

## Embryonal cancer

**Klinik:** Ovariets motsvarighet till embryonal cancer i testis. Sällsynta i ren form. Vanligast hos barn och unga vuxna. Kan producera lätt förhöja AFP även utan gulesäckskomponent, samt hCG vid syncytiotrofoblastiska jätteceller, eller choriocarcinom komponent. Hormonella symtom kan ses.

**Makroskopi:** Solid, grå-vit, något grymig, eventuellt nekrosor och blödningar.

**Mikroskopi:** Den minst differentierade germinalcellstumören. Epiteloida celler liknande ”embryonic disc”. Stora centrala något oregelbundna kärnor med tunt kärnmembran och ofta mer än en nukleol. Rikligt med mitoser, även atypiska. Uttalad pleomorfism. Saknar distinkta drag, växer i ett eller flera mönster – glandulär, papillär, tubulär, samt växer i solida oorganiserade förband med celler positiva för AFP och CD30. Ses oftast som komponent i blandad (mixed) germinalcellstumör, i de flesta fall i kombination med gulesäckstumör eller teratom, någon gång med gonadoblastom. Syncytiotrofoblastiska jätteceller ses ofta i embryonal cancer (hCG+). Diffust lågmolekylärt CK+, EMA-, OCT4+.

**Differentialdiagnos:** Dysgerminom, lågt differentierad cancer med mera.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Lokal och abdominell spridning. Metastaserar tidigt, först lymfatiskt, senare hematogent.

## Polyembryom

**Klinik:** Sällsynt. Unga kvinnor, den äldsta publicerade insjuknande åldern är hittills 38 år. Antas uppstå ur multipotenta maligna embryonala celler.

**Makroskopi:** Vanligen unilateral, 9,5 cm eller större och kan invadera omgivande strukturer. Solid med nekroser och blödningar.

**Mikroskopi:** Innehåller embryolika strukturer från ”presomit embryo” (innan embryot frigjort sig från den extraembryonala vävnaden), i ovariet alltid blandad med andra germinalcellstumörer, oftast teratom.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Oftast associerade med invasion och metastasering.

### **Icke-gestationella choriocarcinom**

**Klinik:** Sällsynt, ses nästan aldrig i ren form. Existerar och är också ovanlig i blandade (mixed) germinalcellstumörer. Drabbar barn och unga vuxna. Kan ge hormonella symtom på grund av förhöjt hCG, i ovanliga fall thyreotoxikosbild,

**Makroskopi:** Stor, unilateral, solid, gråvit och hemorragisk. I övrigt beroende på vilken tumör den är kombinerad med.

**Mikroskopi:** Germinalcellstumör med differentiering mot trofoblast strukturer, ses oftast i kombination med andra köncellskomponenter. Mononukleära cytotrofoblaster och intermediära trofoblaster med mitoser. Multinukleär komponent med högre differentierade, hormonutsöndrande, hCG+ syncytiotrofoblaster, utan proliferation, i oregelbundna ansamlingar som oftast ligger mest i den perifera delen av tumören. Ibland perifer tumörkomponent kring en hemorragisk massa. Positiva i hCG, keratiner och hPL (human Placenta Lactogen).

**Differentialdiagnos:** I fertil ålder måste metastas från gestationellt choriocarcinom uteslutas (paternellt genetiskt material i DNA-analys), vilket spelar roll för behandling och prognos.

**Malignitetspotential:** Högmalign, sämre prognos än gestationellt choriocarcinom. Invaderar lokalt och sprider sig i bukhålan, metastaserar lymfatiskt och hematogent.

### **Blandad germinalcellstumör**

**Klinik:** De tätliggande vävnaderna av olika typer som man kan se i denna tumörentitet talar för att de olika germinalcellstumörerna har samma histogenes. Drabbar i regel unga kvinnor.

**Makroskopi:** -

**Mikroskopi:** Mer än en typ av germinalcellstumör. Det är en målsättning att värdera varje ingående komponent och dess storlek eftersom mer maligna komponenter kan försämra prognosen. Ta många bitar.

Identifiering av små områden som kan vara svåridentifierade i rutinfärgning kan i viss mån underlättas av **immunhistokemiska färgningar**; OCT4 och PLAP för maligna köncellstumörer, AFP och Glypican 3 för gulesäckstumörer, CD30, OCT4 och SOX2 för embryonal cancer och CD117 och D2-40 för dysgerminom medan köncellskomponenter kan ofta identifieras med inhibin, calretinin och steroidcellstumörer med Melan-A (Rabban och Zaloudek 2013).

**Malignitetspotential:** Maligna. Viktigt att i PAD-svaret betona inslag av komponenter med malign potential (omogna teratom, dysgerminom) gentemot högmaligna (gulesäckstumör, embryonal cancer, choriocarcinom), och om dessa överstiger sparsam mikroskopisk mängd.

### **Blandade germinalcell-könssträngs-stromacellstumörer**

*Blandade germinalcell-könssträngs-stromacellstumörer UNS*

**Klinik:** Sällsynt. Vanligen under 10 års ålder. Okänd etiologi. Blandad germinalcells- och könssträngs-stromacellsstrukturer som drabbar anatomiskt, fenotypiskt och genetiskt normala kvinnor (46, XX), till skillnad från Gonadoblastom. Vanligen inga hormonella symtom, ibland isosexuell pseudo-precoxitet.

**Makroskopi:** Vanligen unilateral. Relativt stor vid diagnos 7-18 cm. Rund-oval med kapsel. Oftast solid, kan vara delvis cystisk. Grå-rosa till gulbrun snittyta.

**Mikroskopi:** Ej gonadoblastom. Blandat germinalceller med omogen sertoli eller granulosaavävnad. Olika växtsätt: Trabekulär, tubulär, och blandad. Överväxt av köncellstumörkomponenten ses ibland hos patienter diagnostiserade efter menarche.

**Differentialdiagnos:** Gonadoblastom. Ibland ses få könsceller (c-kit+, OCT4+, SALL4+), liknar då könssträngs-stromacells tumör.

**Malignitetspotential:** Malign. God prognos, sällsynt med metastaser.

### ***Gonadoblastom***

**Klinik:** Ovanlig, unga patienter framförallt 10-20 år, en tredjedel före 15 års ålder, nästan alltid för 30 års ålder. Oftast primär amenorrée, virilisering och abnorm utveckling av genitalia. Associerat med gonadal dysgenesi bland annat manliga pseudo-hermafroditer. I 90-96 % ses en Y-kromosom och ofta mosaicism. Kvinnlig fenotyp i 80 % med virilisering (60 %), fenotypisk man med feminisering eller med fenotypiska drag av Turners syndrom. Karyotyperna påminner om de som ses vid dysgerminom med gonadal dysgenesi, se Dysgerminom.

Tumöruppkomst kan ge hormonella symtom förutom de som är relaterade till den gonadala dysgenesin, bland annat androgenproduktion från luteiniserade, Leydigcelllika interstitiella cellerna. Ofta förhöjda gonadotropiner. Ofta överväxt av annan köncellstumör, framförallt dysgerminom. Rena gonadoblastom har ej förhöjt S-AFP.

**Makroskopi:** Mikroskopisk till 8 cm. Slät, lätt lobulerad yta, mjuk-hård, eventuellt med förkalkningar, grå-gul-brun. Kan vara bilaterala (cirka 40 %), ofta mikroskopiska och ses då bara vid histologisk bedömning, och ibland endast som en kvarvarande förkalkning. Ofta hypoplastisk uterus.

**Mikroskopi:** Tumörer som uppbyggs av cellulära nästen omgivna av bindväv. Prolifererande könceller liknande dysgerminom/seminom (c-kit+, OCT4+, SALL4+), blandade med primitiv könsträngs komponent liknande Sertoli- eller granulosa-cellstumörer (inhibin+) i cellnästen, bland annat med Call-Exner utseende kring PAS-positivt material. Ibland stromakomponent liknande luteiniserade stroma eller Leydigceller utan Reinkekristaller, mest hos äldre patienter. Kan undergå regression med hyalinisering och kalcifiering. Kvarvarande gonad oftast "streak gonad" eller testis. Överväxt av dysgerminom (i 50 %) eller annan köncellskomponent (i 10 %), kan ske. Komponenter med köncellstumörer av andra typer, men inte typisk gonadoblastom-komponent, har setts i metastaser.

Observera att könssträngs-stromacellstumören Gynandroblastom, med blandad granulosa- och sertolicellpopulation, har ett liknande namn, och därmed lätt förväxlas med Gonadoblastom.

**Differentialdiagnos:** Blandad germinalcells-könssträngs-stromacellstumör, vilken dock inte är så uniform och nästbildnande med förkalkningar. Könssträngstumör med annulära tubuli, ofta vid Peutz-Jeghers syndrom, men den innehåller inte könsceller.

**Malignitetspotential:** Rent gonadoblastom har utmärkt prognos förutsatt bilateral SOE med mikroskopisk undersökning för att utesluta tumörinslag av mer



malign typ. Vid samtidigt dysgerminom är prognosen mycket god, med färre eller senare metastaser än vid rent dysgerminom, en tredjedel diagnosticeras före 15 års ålder. Vid inslag av övriga mer maligna köns-cellstumörer är prognosen tämligen god, efter behandling. Ofta ses spridning lymfatiskt, ibland peritonealt.

## 6.2 Könsträngs-stromacellstumörer

Ovariet innehåller, i likhet med testikeln, flera olika celler som tar hand om hormonproduktionen och utvecklingen av ägg och spermier. Benämning ”könsträng” syftar till en tidpunkt under utveckling i fostret där fostrets gonad fortfarande är under utveckling och inte könsbestämt, därav benämningen – könsträngs-stromacells tumörer. Just i detta stadium finns celler som kan bygga både manliga eller kvinnliga stödjeceller.

Tumörerna består av granulosa-celler, tekaceller (och deras luteiniserade motsvarighet), Sertoliceller, Leydigceller samt fibroblaster från ovarialstroma. Granulosa- och Sertoliceller är ofta formerade i epiteliala arrangemang, medan Leydig- och tekaceller ter sig som stroma. Dessa tumörer kan skapa östrogenproducerande, och ibland testosteronproducerande, tumörer. Tumörerna uttrycker ofta inhibin A och B, både i tumörceller, men också i blod. Risken för tumörrecidiv är ofta svårbedömt. Tumörerna är svåra att upptäcka under graviditet då androgener kan göras om till östrogener av placenta, och östrogena symtom maskeras av graviditeten. Därutöver är tumörerna svåra att diagnostisera histologiskt på grund av ödem och luteinisering. En modifierad WHO klassifikation av könsträngs-stromacellstumörer framgår av tabell 4.

Tabell 4. Könsträngs-stromacellstumörer (M85901, engelsk översättning sex cord stromal tumors) – modifierad histologisk WHO klassifikation.

WHO klassifikation	Morfologi-kod	Benign/ Malign	Engelsk översättning
Granulosa-stromacellstumörer Granulosacellstumör	M 86203		<i>Adult granulosa cell tumor</i>
Adult form		Benign	<i>Juvenile granulosa cell</i>
Juvenil form	M 88100	Benign	<i>Fibroma</i>
Fibrom	M 86000	Malign	<i>Thecoma</i>
Tekom		Benign	<i>Fibrosarcoma</i>
Skleroserande stromatumör		Benign	<i>Sclerosing stromal tumor</i>
Signet-ring stromatumör		Benign	<i>Signet-ring stromal tumor</i>
Stromatumör med ”enstaka könssträngselement”	88103		<i>Stromal tumor with minor sex cord elements</i>
Fibrosarkom			
Sertoli-Leydig cellstumörer (tidigare androblastom, Arrhenoblastom)	M 86301 el. M 86313	Osäker malign el. Maligna	<i>Sertoli-Leydig cell tumor group</i>
Sertoli-Leydig cell tumör			<i>Sertoli-leydig cell tumor</i>

Högt diff (G1) Medelhög diff (G2) Låg diff (G3) Heterologa element Sertolicellstumör, retiform typ Sertolicellstumör	M 86301 M 86313 M 86313		<i>Retiform Sertoli cell tumor</i> <i>Sertoli cell tumor</i>
Gynandroblastom	M 86321		<i>Gynandroblastoma</i>
Blandade eller oklassificerbara typer  Könssträngstumör med "annular tubules" Gonadal stromatumör UNS	M 85901	Maligna	<i>Sex cord stromal tumors, Mixed or unclassified types</i>  <i>Sex cord tumors with annular tubules</i> <i>Sex cord tumor, NOS</i>
Steroid/Lipidcellstumörer Steroid/Lipidcellstumör Stromal Luteom Leydigcellstumör	M86700  M 86501		<i>Steroid cell tumors</i> <i>Steroid cell tumor, NOS</i> <i>Stromal Luteoma</i> <i>Leydig cell tumor</i>

## Granulosa-stromacellstumörer

### *Adult granulosa cell tumor*

**Klinik:** Dessa är de vanligaste könsträngs-stromacellstumörerna. De flesta som drabbas är kring menopaus, 50-55 år, men tumören har beskrivits i alla åldrar. Mer än 95 % är unilaterala. Detta är den vanligaste östrogenproducerande ovarialtumören och kan orsaka hormonrelaterade förändringar i endometriet. Stadium är den viktigaste prognostiska faktorn. Andra faktorer som diskuteras är tumörstorlek >5 cm, kärnatypi (gäller ej bisarra kärnor), många mitoser, tumörruptur, ålder > 40 år, bilateralitet.

**Makroskopi:** 90 % upptäcks i stadium I. Mest solida, kraftigt varierande storlek. Gråvita-gula, beroende på fetthalt. Ofta blodfyllda cystor, kan orsaka hemiperitoneum. En småcystisk variant finns som ofta ses med androgena symtom.

**Mikroskopi:** Innehåller granulosa celler (minst 10 % enligt WHO) ofta med "nuclear grooves" långsgående veck i kärnmembranet (så kallad coffee-bean kärna), tekaceller och fibroblaster. Oftast diffust växtsätt och kan då likna tecofibrom framförallt vid riklig stromakomponent. Cirka 30 % har specifik mikrofollikulär bild med Call-Exner kroppar. Retikel kring grupper av celler till skillnad från tekom, vars klinik är benign. Vid > 10 % tubulära sertoliformationer, se gynandroblastom.

**Immunhistokemi:** Vimentin+. Inhibin, calretinin, CD99 är oftast positiva. Punktformig keratininfärgning kan ses. EMA negativ.

**Differentialdiagnos:** Carcinom framförallt endometrioitt, tekom, fibrom, carcinoider, lymfom. Cystisk granulosa cellstumör versus corpus luteumcysta, andra könssträngstumörer.

**Malignitetspotential:** Svårt att förutsäga malignitetsgrad morfologiskt. Kan recidivera mycket sent. Såväl SnoMedkoden M64201 som M64203 används.

### *Juvenil granulosa cell tumor*

**Klinik:** Uppträder oftast före 30 års ålder (97 %). Sällan bilateral tumör, 98 % unilaterala. Östrogensymtom är vanligt.

**Makroskopi:** Solid eller cystisk. Ofta nekroser eller blödningar.

**Mikroskopi:** Specifik morfologi, med granulosa-celler och olikstora cystor och karakteristisk nodulär eller diffus växt med makrofolliklar av varierande storlek och form. Rundad hyperkromatisk kärna, utan långsgående fåror och ofta riklig eosinofil/luteiniserad cytoplasma. Ofta mer mitoser än i granulosa-cellstumörer. Kan ses ihop med Olliers syndrom, Maffuccis syndrom, Goldenhars syndrom och Potters syndrom.

**Immunhistokemi:** Positiv för alfa-inhibin och eller calretinin. Negativa för EMA till skillnad från epiteliära ovarialtumörer

**Differentialdiagnos:** Småcellig cancer (associerad med hypercalcemi). Juvenil versus adult granulosa-cellstumör, tekom, primitiv köncellstumör, klarcellscancer.

### ***Fibrom***

**Klinik:** Vanligt förekommande, alla åldrar, medel 48 år. Sällan steroidproduktion. Associerad med två ovanliga syndrom;

Meigs syndrom (framförallt tumörer > 10 cm, ascites och pleuravätska som försvinner då ovarialtumören tas bort) och

Gorlins syndrom, (Basal cell nevus syndrom, och då ofta bilaterala, multinodösa, förkalkade tumörer). Debuterar ibland med torsion.

**Makroskopi:** Fasta, vita.

**Mikroskopi:** Korta spolformade celler med smal eller oval kärna med varierande mängd kollagen. Inga eller få mitoser. Cellulär variant finns med benign cytologi (Irving et al. 2006). Vid ökat antal mitoser ( $\geq 4$  mitoser/10 Hpf) bör tumören diagnostiseras som mitotiskt aktivt cellulärt fibrom.

**Differentialdiagnos:** Massivt ödem, fibromatos, stromal hyperplasi (bilateral).

**Malignitetspotential:** Benigna. Cellulära fibrom med recidiv och peritoneal implantat finns beskrivna

### ***Tekom/fibrotekom***

**Klinik:** Ovanlig före 30 års ålder, 84 % är postmenopausala. Östrogenrelaterade symtom, cirka var femte kvinna har samtidig endometrie-cancer. En sällsynt variant, som är relativt sett vanlig under 30 års ålder, är associerad med *skleroserande peritonit*, sällsynt hos äldre, dessa fall är vanligen bilaterala och kan ha buksvullnad, ascites och tarmhinder. Luteiniserad typ associeras med virilisering, ses även hos yngre kvinnor.

**Makroskopi:** Ofta 5-10 cm, vanligen solid med gulaktig färgton, gummiaktig. Cystiska förändringar och hemorragiska foci ses ibland, 97 % är ensidiga.

**Mikroskopi:** Cellmassor i förband och noduli som ofta delas av fibrösa eller hyalina stråk. Cellerna är oskarpt avgränsade, ovala, rundade med måttlig-riklig blek eller vakuoliserad cytoplasma. Vanligen inga kärnatypier. Inga till få mitoser. Mer eller mindre lipidrik (fettfärgning). Retikeltråd kring varje enskild cell. Liknar cellulärt fibrom. Hälften av fallen ses med ödem, ofta uttalat. Varierande mängd fibromatösa respektive teka celler och kallas ofta fibrotekom. Små områden med könssträngskomponent (<10 %) kan ses. (Se även "Stromal tumor with minor sex-cord elements")

Rena tekom är ovanliga, mindre än 1 % av ovarialtumörerna, 1/3 så vanlig som granulosa-cellstumör. och skall förbehållas tumörer dominerade av tekaliknande

celler med riklig blek eller vakuoliserad cytoplasma, lipidrika (fettfärgning) och diffust positiva i inhibin. Granulosa-teka cell tumör – innehåller ett mindre inslag av granulosa-celler (< 10 %).

Luteiniserat tekom kallas tumörer med huvudsaklig spolcellig eller tekomatös bakgrund samt kluster med luteiniserade celler och dessa kan ge virilisering. Dessa drabbar något oftare yngre kvinnor. En subgrupp av dessa som oftast är bilaterala, ibland med oregelbunden cerebriform hyperplasi kan ha mycket rikligt med mitoser med stora geografiska variationer. Dessa kan ge skleroserande peritonit med viss risk för morbiditet/mortalitet, etiologin är okänd.

**Immunhistokemiskt:** Vimentin+, CD10+. Cytokeratiner och EMA är negativa. Luteiniserade områden är positiva för inhibin, calretinin och CD56. Den spolcelliga komponenten är ofta fokalt positiv för glattmuskelaktin och desmin, men negativ för inhibin. Rena tekom är diffust inhibin och calretinin-positiva.

**Differentialdiagnos:** Cellulärt fibrom. Granulosacellstumör med diffust växtsätt, vilka brukar ha kärnfårer (nuclea grooves) och glesare retikulin-nätverk. Skleroserande stromatumör vilka ofta ses hos yngre, utan kliniska symtom. Steroidcellstumörer eller graviditetsluteom kan likna luteiniserad typ men är vanligen välvgränsade.

**Malignitetspotential:** Benign tumör. Skleroserande peritonit är potentiellt letal, patogenesen är okänd.

### ***Fibrosarkom***

**Klinik:** Bland de vanligaste ovariella sarkomen, alla åldrar mest äldre. Hemotogen metastasering.

**Makroskopi:** Vanligen unilateral och stora. Solid med nekroser och blödningar.

**Mikroskopi:** Eventuellt del av fibromatös tumör. Cellrik med måttlig-grav atypi,  $\geq 4$  mitoser/10 Hpf, abnormala mitoser, nekroser och blödningar vanliga. Cellulära fibrom med 1-3 mitoser/10 Hpf är beskrivna och vanligen benigna, gränsdragningen kan dock vara svår. Icke-cellrika fibrom med rikligt med mitoser är ej beskrivna (Irving et al. 2006).

**Differentialdiagnos:** Metastas av stromasarkom, sarkomatoid granulosa-cells-tumör.

**Malignitetspotential:** Malign.

### ***Skleroserande stromatumör***

**Klinik:** Fler än 80 % är mellan 10-30 år. Medelålder vid insjuknande 27 år. Endast ett fåtal fall associerat med östrogen eller progesteronproduktion.

**Makroskopi:** Unilateral, skarpt avgränsad. Solid grå-vit yta ofta med cystiska eller ödematösa områden och gula partier, 3-17 cm.

**Mikroskopi:** Pseudolobulerat mönster med cellulära partier separerade av mindre cellulära områden med tätt kollagen eller ödematös bindväv, skleros i noduli, prominenta tunnväggiga kärl i vissa noduli. Blandat spolformade celler och runda luteiniserade celler. Ibland signetringsceller med lipidinnehåll – luteinceller. Karakteristiskt vaskulärt nätverk.

**Immunhistokemi:** Vim+, SMA+, desmin+, ER+, PGR+, Keratin och EMA-. Luteiniserade celler starkt inhibin+, calretinin+.

**Differentialdiagnos:** Kan överlappa med fibrom, tekom och steroidcellstumör. Massivt ovarialödem (troligen reaktivt efter torsionsepisoder).

**Malignitetspotential:** Benign.

### ***Signet-ring stromatumör***

**Klinik:** Mycket sällsynt. Drabbar vuxna, ofta i 30-års ålder. Icke-funktionell tumör.

**Makroskopi:** Vanligen unilaterala. Ofta gelatinöst inslag makroskopiskt.

**Mikroskopi:** Spolceller och rundade celler med excentrisk kärna och stora vakuoler som liknar signetringceller. Cellerna kan ses strödda eller fokalt ansamlade i en fibromatös bakgrund. Ej atypier eller mitoser. Liknande områden kan ibland ses i granulocellstumörer. Tolkas ibland som en variant på skleroserande stromal tumör, medan andra skiljer på dessa. Färgningar för glykogen och mucin är negativa.

**Differentialdiagnos:** Metastas av signetringcells cancer; oftast bilateral, positiv i slem- och keratinfärgningar. Primär mucinös carcinoid; positiv i neuroendokrina markörer, ofta samtidig teratomkomponent. Adenomatoid tumör, calretininpositiv. Eventuell differentiering mot skleroserande stromacellstumör som av vissa bedöms vara pseudolobulerade eller lipidrika med prominent vaskularisering.

**Malignitetspotential:** Benign

### ***Könsstromatumör med "enstaka könssträngselement"***

**Klinik:** Sällsynt. Alla åldrar. Vanligen hormonellt inaktiv, men ibland förekommer samtidig endometriehyperplasi eller endometriecancer.

**Makroskopi:** Solid, 1-10 cm, motsvarande tekom.

**Mikroskopi:** Fibrotekomatös tumör med < 10 % strödda könssträngsförband (granulosa-sertolistrukturer).

**Differentialdiagnos:** Cellulärt fibrom, granulocellstumör.

**Malignitetspotential:** Benign.

### **Sertoli-Leydigcellstumörer**

Även kallad Androblastom eller Arrhenoblastom, framförallt vid androgena symtom. Tumörer som histologiskt liknar fetal testis, således vävnad av manlig karaktär. Dessa består av en ren form eller en blandning av sertoliceller (vilka liknar epitelcellerna i rete), fibroblaster och Leydigceller. Cirka 4 % är rena Sertolicellstumörer.

### ***Sertoli-Leydigcellstumör***

**Klinik:** Sällsynta, färre än 1 % av ovarialtumörerna. Ses i åldrarna 2-75 år (medel 25 år). Cirka 50 % har hormonella symtom oftast på grund av testosteronproduktion, ibland östrogenproduktion. Upptäcks oftast (80 %) i stadium IA. Några har förhöjt S-AFP men sällan i nivå med gulesäckstumörer.

**Makroskopi:** Solida gulaktiga eller cystiska framförallt vid retiform typ eller heterologa element. De flesta är 5-15 cm.

**Mikroskopi:** Graderingen baseras på hur väl tumörcellerna bygger sertoli-tubuli, atypier och mitoser.

Vid hög differentieringsgrad ses tubulärt mönster med sertolistrukturer med omgivande sjök av Leydigceller, separerade med bindvävssepta. Minimal cytologisk atypi och inga mitoser.

Intermediär differentiering: Cellulära basofila lobuli separerade av hypocellulärt, ödematöst stroma. I lobuli ses Sertoliceller med diffus eller dåligt definierad tubulär växt., nästen och stråkliska formationer. Micoscystikt växtsätt kan ses. Omogna Sertoliceller med sparsam cytoplasma små runda-ovals kärnor. Leydigcellerna antingen blandade med Sertolicellerna eller perifert i lobuli.

**Låg differentiering:** med diffus eller sarkomatoitt växtsätt och lågt differentierade Sertoliceller. Sparsamt med små områden med dåligt formade tubuli. Leydigceller sparsamt förekommande eller frånvarande.

**Heterologa element** ses vid intermediär eller låg differentiering, framför allt i form av mucinöst gastrointestinalt epitel, men även endometrioida körtlar, carcinod, omoget brosk eller skelettmuskel m.m.

**Retiform variant** ses oftare hos yngre, medelålder 15 år, och är mer sällan viriliserande. Associerad med intermediär eller låg differentiering. Ofta slitsformade cystor och tubuli med trubbiga papiller med ett enkelradigt kubiskt epitel. Varierande mitosförekomst.

**Immunhistokemi:** Inhibin+ och calretinin+. WT1+ framförallt i sertolicellskomponenten och MART1/Melan A+ i Leydigcellskomponenten (Zhao et al. 2009). Endast i sällsynta fall EMA+.

**Differentialdiagnos:** Sertolicellstumör, granulosa cellstumör. Endometrioitt stromasarkom, carcinoid tumör av trabekulär typ. FAT2/mesonefrisk adnextumör. Gulesäckstumör, carcinosarkom. Tubulär Krukenbergstumör. Retiform variant kan likna serösa eller endometrioida ovarialtumörer.

**Malignitetspotential:** De flesta är benigna. I en publikation har recidiv setts vid Stadium I i 0 % vid hög differentieringsgrad, i 11 % vid medelhög differentiering, 59 % vid låg differentiering, samt i 19 % av fallen med heterologa element. Högt stadium, låg differentieringsgrad oavsett stadium samt retiforma och heterologa komponenter är associerade med dålig prognos. Recidiv kommer oftast tidigt, 60 % inom ett år och 6-7 % efter 5 år och ses framförallt i bäcken eller buken, men fjärrmetastaser till lunga, lymfkörtlar lever och övre delen av kroppen finns rapporterat. En del av viriliseringen kan gå tillbaka efter tumörexcision.

### ***Sertolicellstumör***

**Klinik:** Unilateral. Vanligen stadium I och hormonellt inaktiv.

**Makroskopi:** Medelstorlek 9 cm, lobulerad solid, gul till brun.

**Mikroskopi:** En sällsynt benign tumör som histologiskt liknar fetal testis, således vävnad av manlig karaktär (därav "andro"). Epitelet innehåller tubulärt formerade Sertoli celler med lite - ingen atypi, få mitoser och inga eller få Leydigceller. Retiform variant kan likna gulesäckstumör. Lipidrik variant finns.

**Immunhistokemi:** Inhibin+, CAM5.2+, EMA-, CK7-.

**Differentialdiagnos:** Sertolicellsliknande endometrioitt adenocarcinom

**Malignitetspotential:** Vanligen utmärkt prognos, i exceptionella fall ses malignt förlopp med metastasering.

### **Gynandroblastom**

**Klinik:** Extremt sällsynt. Mest hos unga vuxna. Ofta överdiagnostiserad. De flesta tumörerna är inte hormonproducerande. Majoriteten stadium I.

**Makroskopi:** Huvudsakligen solid med varierande storlek, upp till 28 cm.

**Mikroskopi:** Blandning av väl differentierad Sertoli-cellstumör och granulosa cellstumör med minst 10 % av den mindre utbredda tumören. Ibland lägre differentiering. Inhibin+.

**Malignitetspotential:** Oftast benign. Lägre differentiering respektive juvenil typ av granulosa cellstumör kan tas som observandum.

### **Blandade eller oklassificerbara typer**

***Könssträngtumör med annulära tubuli (SCTAT)***

**Klinik:** Unilateral, ofta hormonproducerande. Ålder 4-76 år, framförallt mellan 20-40 års ålder. I 30 % är fallen associerad med Peutz-Jeghers syndrom och är då oftare mindre, bilaterala, multifokala, kalkifierade och associerade med adenoma malignum i cervix, men ej maligna. Vissa tumörer producerar alfa-inhibin.

**Makroskopi:** Unilaterala, utom vid Peutz-Jeghers syndrom. Solid, gul snittyta.

**Mikroskopi:** Enkel eller komplett ringformad struktur med perifer kärna och central hyalin kropp, påminnande om sertoli- eller granulosa-celler. Dessa strukturer ligger ofta mer spridda vid Peutz-Jeghers syndrom. En elektromikroskopisk undersökning har visat Charcot-Böttcher-filament som i Sertoliceller. Ibland övergång i granulosa-cellstumör.

**Differentialdiagnos:** Gonadoblastom. Granulosa-cellstumör, Sertolicellstumör.

**Malignitetspotential:** 20-25 % är maligna (ej vid Peutz-Jeghers syndrom) med relativt frekvent förekomst av lymfatisk spridning, ofta efter lång tid. Infiltrativ växt och mer än 4 mitoser/10 HpF har större sannolikhet att recidivera. Patienter med Peutz-Jeghers syndrom kan ha cervical adenoma malignum vilken kan ha dålig prognos

### ***Gonadal stromatumör UNS, Oklassificerbar gonadal stromacellstumör***

**Klinik:** Dåligt definierad, svåravgränsad grupp som utgör färre än 10 % av könssträngtumörerna. Används för könstromacellstumörer som inte passar in i övriga grupper. Vid graviditet kan prominent ödem eller uttalad luteinisering göra tumörcellerna svårbedömda.

**Mikroskopi:** Lågt differentierad, diffus eller spolcellig tumör med enstaka tubuli eller strängliknande strukturer som ej kan kategoriseras vidare.

**Malignitetspotential:** Enligt publikation av JD Seidman 1996, kan parenkymet te sig intermediärt mellan granulosa- och sertolicellsdifferentiering och med överlevnad liknande den för granulosa och Sertoli-Leydigcellstumörerna (92 % 5-årsöverlevnad och 74 % 10-års överlevnad).

### **Steroid/Lipidcellstumörer**

Består av > 90 % celler som liknar steroidhormon-producerande celler. Ofta hormonproducerande. Vanligen starkt positiva i immunhistokemisk färgning för Inhibin och MART-1/Melan A men negativa i WT1 till skillnad från övriga ovariella könstromatumörer. (Zhao et al. 2009).

### ***Steroid/Lipidcellstumör UNS***

**Klinik:** Alla åldrar men ofta yngre (medel 43 år). 50 % har androgena symtom. Östrogenrelaterade symtom i 10 %. I sällsynta fall Cushing.

**Makroskopi:** Stora solida, lobulerade, välavgränsade. Gul-brun-svart yta, medelstorlek 8-9 cm.

**Mikroskopi:** Solida aggregat med celler med granulär eller vakuoliserad cytoplasma. Vanligen inhibin+, varierande utfall för keratin och vimentin.

**Differentialdiagnos:** Differentieras bland annat mot graviditetsluteom eller andra ovarialtumörer med oxyfil differentiering. Malign adrenal cortical tumör måste övervägas vid malign steroidcelltumör, som är sällsynt.

**Malignitetspotential:** Svår att prognostisera histologiskt, 33-43 % har malignt beteende, ökad risk vid storlek >7 cm i diameter, blödning, nekros och  $\geq 2$  mitoser/10 HpF (Hayes et al. 1987). Recidiv ses i 10 % efter 5 år, kan vara viriliserande.

### ***Stromalt luteom***

**Klinik:** Vid diagnos är 80 % postmenopausala. Vanligen östrogenproducerande, ibland androgena symtom. Stromalt luteom utgör 20-25 % av steroidcellstumörerna. Det är omdiskuterat huruvida dessa skall räknas som neoplasia eller endast representerar en fysiologisk, icke neoplastisk variant av stromal hyperplasi och hypertekos. (Robboy's pathology 2008).

**Makroskopi:** Liten tumör, unilateral i mer än 95 %, välvavgränsad, solid, grå-vit till gul-brun.

**Mikroskopi:** Välvavgränsad men ej kapslad. Ligger centralt, med omgivande ovarialcortex, begränsad till ovarialstromat. Består av luteiniserade stromaceller, små runda kärnor med en prominent nukleol, riklig eosinofil-blek cytoplasma, ofta med lipochrompigment, få mitoser, 0,5-3 cm. Ibland pseudoacinärt mönster. Skall inte innehålla Reinkekristaller. Alfa-inhibin+. I > 90 % även stromal hypertekos i samma eller kontralaterala ovariet.

**Immunhistokemi:** Vanligen inhibin+ och/el. calretinin+, CEA-.

**Differentialdiagnos:** Stromal hypertekos. Luteiniserad granulosa-teka tumör eller tekom. Granulosacellstumör, graviditetsluteom.

**Malignitetspotential:** Benign.

### *Leydigcellstumör*

**Klinik:** Utgör 20 % av steroidcellstumörerna. Huvudsakligen postmenopausalt, 32-82 år, med medelålder på 58 år. Vanligen androgena symtom.

**Makroskopi:** Sällan bilaterala, små, medelstorlek 2,4 cm. I eller nära ovarialhilus. Solid, mjuk gul-beige till rödbrun snittyta.

**Mikroskopi:** Välvavgränsad, utan kapsel, steroidceller med riklig eosinofil cytoplasma som växer diffust eller lobulerat. Skall innehålla Reinkekristaller, men diagnosen kan även övervägas vid typisk placering i hilus och med en bakgrund av nodulär hiluscells hyperplasi, cellulära områden med kärnansamlingar och fibrinoida förändringar i tumörkärl.

**Immunhistokemi:** Intensivt inhibin+ och calretinin+, samt CD56+. Ibland ses positivitet i keratin och actin. I elektronmikroskopi kan bland annat Reinkekristaller ses.

**Differentialdiagnos:** Andra steroidcellstumörer, stromalt luteom som inte har Reinkekristaller.

**Malignitetspotential:** Benign. Viriliserande symtom kan gå tillbaka postoperativt.

## 6.3 Övriga ovanliga tumörer, diverse

En modifierad WHO klassifikation av övriga ovanliga tumörer i ovariet framgår av tabell 5.

Tabell 5. Övriga ovanliga tumörer, diverse– modifierad histologisk WHO klassifikation<sup>1</sup>

WHO klassifikation	Morfologi-kod	Benign/ Malign	Engelsk översättning
Maligna mesenkymala tumörer (stromasarkom) Adenosarkom Endometriestromasarkom	M 89303	Malign	<i>Adenosarcoma</i> <i>Endometrial stromal sarcoma</i>



Småcellig cancer, hypercalcemisk typ	M 80413	Malign	<i>Small cell carcinoma, hypercalcemic type</i>
Småcellig cancer, pulmonell typ	M 80413	Malign	<i>Small cell carcinoma, pulmonary type</i>
Storcellig neuroendokrin cancer	M 80423	Malign	<i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i>
Adenoidcystisk cancer		Malign	<i>Adenoid cystic cancer</i>
Hepatoid cancer		Malign	<i>Hepatoid carcinoma</i>
Mesonefrisk adnextumör			<i>Adnexal wolffian tumor, female adnexal tumor of probable wolffian origin</i>

### Mesenkymala tumörer

I denna grupp presenteras stromatumörer av endometriestromatyp; adenosarkom respektive endometriestromasarkom, vilka båda är vanligare i uterus.

#### ***Adenosarkom (Endometrioitt adenosarkom, Mesodermal, Müllerskt adenosarcom)***

**Klinik:** 30-84 år, medelålder yngre än uterina varianten. Ruptur vanligt. Fler än 10 % har endometrios.

**Makroskopi:** -

**Mikroskopi:** Benigna-atypiska körtlar, oftast av endometrioid typ i ett sarkomatöst stroma, ofta liknande lågradigt endometriestromasarkom, med periglandulär ansamling, intraglandulära protrusioner (påminnande om phyllodestumör), åtminstone lätt atypi och varierande mitosmängd, eventuellt med heterologa komponenter exempel könssträngelement. Sarkomatös överväxt ses i 30 %, könscellskomponent i 15 %, heterologa inslag 12,5 %.

**Differentialdiagnos:** Sarkom, endometrioitt adenofibrom.

**Malignitetspotential:** Ofta långsamt växande, maligna.

#### ***Endometriestromasarkom (ESS)***

**Klinik:** Sällsynt i ovariet, associerad med endometrios i ungefär hälften av fallen.

**Mikroskopi:** Identisk med sin motsvarighet i uterus, monomorfa celler med framträdande mängd små kärl. Kan ha mer än 10 mitoser/Hpf.

**Differentialdiagnos:** Metastas från uterin ESS, könssträng-stromatumörer med dominerade spolcellig komponent.

**Malignitetspotential:** Motsvarande spridd uterin ESS, men begränsat material för bra statistik.

**Andra sarkomtyper** (leiomyosarkom med mera) är ej specifika för ovarierna men kan ses här, liksom i andra organ.

**Carcinosarkom** är dedifferentierade maligna tumörer som utgår från epitel. Dessa sorteras under epiteliäla ovarialtumörer.

### Övriga tumörer

Denna grupp är heterogen och inkluderar flera sällsynta tumörer, både aggressiva tumörer men också benigna och lågradigt maligna tumörer.

### **Småcellig cancer, hypercalcemisk typ**

**Klinik:** Sällsynt. Unga kvinnor 1-44 år, medel 24 år. Hereditär form finns, oftare bilateral. Cirka 2/3 har paraneoplastisk hypercalcemi. Hälften har spridning vid diagnos.

**Makroskopi:** Diffus tumörväxt, av tätliggande små blå celler, med ovala-runda kärnor med en liten nukleol. Sparsam stromamängd. Rikligt med mitoser. Nekroser och blödningar är vanligt, mucinöst epitel ses i 10 %. Tätt packade ansamlingar ibland i öar eller trabekler. Typiskt är förekomst av en del follikelliknande strukturer med proteinöst innehåll. I ca 40 % av fallen ses stråk av större celler med blåsig kärna, stor nukleol och riklig eosinofil cytoplasma (liknar rhabdoida eller luteiniserade celler). Diploid.

**Immunhistokemi:** Ingen specifik immunhistokemisk bild. Enligt McCluggage och medarbetare 2004 är tumören ofta positiv för keratiner, WT1, p53 CD10 och EMA, och varierande ofta för CD10 och calretinin och CD56. Ibland positivt för CD56. Negativ för inhibin, CK5/6, chromogranin, desmin och TTF1. Negativ för CD99 till skillnad från primitiv neuroektodermal tumör.

**Genanalys:** Differentiering mot Ewing (PNET) som innehåller speciella translokationer, framförallt, i 85-90 % av fallen t(11;22) (q24;q12), (s.k. EWSR1-FLI1) och ”Intra-abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor” (DSRCT) som bedöms vara en primitiv tumör av mesotelialt ursprung, och som innehåller en translokation av t(11;22)(p13;q12), (s.k. EWSR1-WT1), vilka kan diagnostiseras bl.a. med FISH analys. Även analys av PAX3/7-FOXO1, SS18-SSX1/2/4 translokationerna kan vara av intresse om man behöver utesluta alveolärt rhabdomyosarkom och synovialt sarkom.

**Differentialdiagnos:** Juvenil granulocellstumör, som har östrogena symtom, mer nodulärt växtsätt och follikelliknande strukturer och inte så primitiva celler. Lymfom. Andra småcelliga cancer. Melanommetastas.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Prognostiskt gynsamma faktorer är ålder över 30 år, normal preoperativ calciumnivå, storlek mindre än 10 cm och frånvaro av stora celler.

### **Småcellig cancer, pulmonell typ**

**Klinik:** Sällsynt. 28-85 år, oftast peri- el. postmenopausalt. Ökande bukomfång.

**Makroskopi:** Både uni- och bilateral, 4 - 26 cm, mest solid med cystiskt inslag.

**Mikroskopi:** Runda-spolformade, små - medelstora celler, med sparsam cytoplasma, hyperkromatisk kärna med fingrynigt kromatin, utan framträdande nukleol. Kombination med andra tumörtyper kan ses.

**Immunhistokemi:** Oftast keratin+, vimentin-, varierande EMA+, TTF1+ och punktformig CK20+.

**Differentialdiagnos:** Metastas av småcellig cancer. Småcellig ovarialcancer hypercalcemisk typ.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Sannolikt bäst effekt av likartade kemoterapiregimer som vid småcellig lungcancer.

### **Storcellig (icke småcellig) neuroendokrin cancer**

**Klinik:** 22-77 år, ofta associerad med epitelial eller könsceleskomponent.

**Makroskopi:** -

**Mikroskopi:** Liknar sin motsvarighet i lungan. Medelstora till stora celler med varierande mängd cytoplasma, ibland prominent nukleol. Varierande mitosmängd, ofta riklig.

**Immunhistokemi:** Ofta positiva för pan-CK, CK7, CK20, synaptofysin och chromogranin.

**Differentialdiagnos:** Carcinoid.

**Malignitetspotential:** Högmalign. Dålig prognos, även vid Stadium I.

### **Adenoidcystisk cancer (och andra spottkörtelliknande tumörer)**

**Klinik:** Sällsynta, oftast 60-80 år. Oklart ursprung, men har framförallt setts i relation till endometrioid cancer.

**Makroskopi:** -

**Mikroskopi:** Ofta blandad med annan tumörkomponent. Ofta utbredd växt vid diagnos. Växtsätt motsvarande adenoidcystisk cancer i spottkörtel. Några fall med basaloid- eller ameloblastomatös differentiering med yngre debutålder och bättre prognos.

**Malignitetspotential:** Oftast dålig prognos, viss variation associerade med den epiteliåla komponenten.

### **Hepatoid cancer**

**Klinik:** Sällsynt med oklar genes men sannolikt metaplastisk variant av ytepitel –stroma tumör. Inte relaterad till gonadal dysplasi, inte groddcellsderiverad. Diagnos vid 42-78 år, (medel kring 60 år), vanligen postmenopausalt, ökande bukomfång, adnextumör. Kan ha förhöjt S-AFP och S-CA125.

**Makroskopi:** Oftast metastaserad vid diagnos.

**Mikroskopi:** Alltid lågt differentierade. Tumörtyp som kan ses i ett flertal andra organ. Vanligen i ren form, men association med serös cancer har setts. Sannolikt en metaplastisk tumörvariant. Mestadels monomorfa celler i solida sjok, måttlig - riklig eosinofil cytoplasma, tydliga cellgränser, centrala kärnor, rikliga mitoser; innehåller glykogen. Uttalad pleomorfi kan ses och multinukleåra celler. Oftast rikligt med mitoser (15-50/10 Hpf).

**Immunhistokemi:** AFP+, AAT+ och alfa-1-antichymotrypsin(ACT)+, p53 och CK7, samt fokal CEA+ (Ishikura et al. 1987, Robboy's Pathology 2008).

**Differentialdiagnos:** Metastatisk hepatocellulår cancer, odifferentierad cancer, endometrioid cancer med skivepiteldifferentiering. Gulesäckstumör med hepatoitt växtsätt, metastas av hepatoida carcinom från andra lokaler och andra lågt differentierade primåra ovarialtumörer (vanligen AFP-).

**Malignitetspotential:** Högmalign.

### **Mesonefrisk adnextumör (FATWO)**

**Klinik:** Oftast i ligametum latum eller tuban, ibland i ovariet, ovanlig. 28-79 år.

**Makroskopi:** Unilaterala, 2-20 cm, solid, eventuellt med cystor eller lobulerad.

**Mikroskopi:** Uniforma celler i cystor och tubuli eller solida växt, uniform rund-oval kärna och låg mitosaktivitet. Varierande mängd bindvåv. Ej pleomorfi, papillårt växtsätt eller mucin intracellulårt eller intraluminalt.

**Immunhistokemi:** vanligen panCK+, CD10+ samt ofta calretinin+, lågmolekylårt CK+ (t. ex CAM 5.2) och androgenreceptor+.

**Differentialdiagnos:** Sertoli-Leydigcellstumörer, cellulårt fibrom, epitelial tumörer.

**Malignitetspotential:** Vanligen god prognos. Några fall med aggressivt beteende har rapporterats med samtidig rik mitosaktivitet och/eller pleomorfi.

## 7. STADIEINDELNING

Stadieindelningen är kirurgisk och enligt FIGO:s regler för klassifikation ska histologisk verifikation av diagnosen föreligga. Enligt dessa regler ska laparotomi utföras innefattande bukcytologi, hysterektomi, salpingooforektomi bilateralt, omentektomi, biopsier från alla misstänkta förändringar såsom i mesenterium, lever, diafragma, lymfkörtlar i bäcken och paraaortalt. Cytologisk eller histologisk verifiering krävs vid misstanke om metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar. För mer detaljerad beskrivning av principer för kirurgisk stadieindelning och operationsjournal, se kapitlet om kirurgi.

Sjukdomens stadium är starkt styrande för vilka behandlingsrekommendationer som ges. Den klassifikation som används i Sverige och internationellt är FIGO klassifikationen ursprungligen från 1988 (Heintz et al 2006) men som reviderats 2013 (Jaime Prat for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology). Sverige har övergått till den nya stadieindelningen från och med 1 januari 2014. Substadium måste anges för samtliga stadier inklusive stadium IC (IC1, IC2 eller IC3) och stadium IIIA1 (IIIA1 (i) eller IIIA1 (ii)). Stadium IIIA1 inkluderar enbart retroperitoneala lymfkörtlar d.v.s. utan peritonealcancer ovanför bäckenet. Om stadium inte kan anges p.g.a. saknade uppgifter anges stadium X. Om substadium av samma skäl inte kan anges används IX, ICX, IIX, IIIA1X eller IVX. Detta skall endast ske i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

I den reviderade FIGO klassifikationen för stadieindelning anges att histologisk typ ska anges vid stadieindelningen med följande alternativ höggradig serös cancer (HGSC), endometrioid cancer (EC), klarcellig cancer (CCC), mucinös cancer (MC), låggradig serös cancer (LGSC), övriga eller oklassificerbara, maligna germinalcellstumörer och potentiellt maligna könssträngsstromacellstumörer. I canceranmälan anges liksom tidigare morfologi och subtyp enligt WHO, en uppdaterad WHO klassifikation kommer maj 2014.

### Referenser

Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Benedet JL et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1: S161-S192.

Prat J, Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, *Int J Gynecol Obstet* (2013),  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.10.001>

## Tabell. FIGO stadieindelning för ovarial-, tubar- och primär peritonealcancer 2013

<b>Stadium I</b>	<b>Tumören är begränsad till ovarium/ovarier eller tuba/tubor</b>
IA	Tumören är begränsad till ena ovariet med intakt kapsel eller en tuba. Ingentumörväxt på ovariets eller tubans yta. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.
IB	Tumören är begränsad till båda ovarierna med intakta kapslar eller båda tuborna. Ingen tumörväxt på ovariernas eller tubornas ytor. Inga maligna celler i ascites eller buksköljvätska.
IC	Tumören begränsad till ena eller båda ovarier eller tubor, med någondera av följande: IC1 Tumörruptur under operationen IC2 Kapselruptur innan kirurgi eller tumörväxt på ovarial eller tubarytan IC3 Maligna celler i ascites eller buksköljvätska
<b>Stadium II</b>	<b>Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna med utbredning i bäckenet (nedom linea terminalis) eller primär peritonealcancer</b>
IIA	Tumörutbredning till och/eller implantationer på uterus och/eller tubor och/eller ovarier
IIB	Tumörutbredning till andra pelvina intraperitoneala vävnader
<b>Stadium III</b>	<b>Tumören engagerar ena eller båda ovarierna eller tuborna eller är en primär peritonealcancer, med cytologiskt eller histologiskt verifierad spridning till peritoneum utanför bäckenet och/eller metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar</b>
IIIA1	Enbart cytologiskt eller histologiskt verifierade retroperitoneala lymfkörtelmetastaser IIIA1 (i) Alla metastaser $\leq 10$ mm i största omfång IIIA1(ii) Någon metastas $>10$ mm i största omfång
IIIA2	Mikroskopiska extrapelvina (ovanför linea terminalis) peritoneala tumörmanifestationer med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser
IIIB	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser $\leq 2$ cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser
IIIC	Makroskopiska peritoneala extrapelvina (ovanför linea terminalis) metastaser $>2$ cm i största omfång, med eller utan retroperitoneala lymfkörtelmetastaser. Inkluderar tumörens engagemang av lever och mjältkapslar utan parenkymengagemang av något av dessa organ.
<b>Stadium IV</b>	<b>Fjärrmetastaser exkluderande peritonealmetastaser.</b>
IVA	Pleuravätska med cytologiskt verifierade maligna celler
IVB	Parenkymmetastaser och/eller metastaser till organ utanför bukhålan (inkluderande inguinala lymfkörtelmetastaser och lymfkörtelmetastaser utanför bukhålan)

Stadium I kan inte anges för peritonealcancer. Substadium måste anges för samtliga stadier inklusive stadium IC och stadium IIIA1. Om stadium inte kan anges p.g.a. saknade uppgifter anges stadium X. Om substadium av samma skäl inte kan anges används IX, ICX, IIX, IIIA1X eller IVX. Detta skall endast ske i undantagsfall. Tumörutbredning från oment till mjälte eller lever (stadium IIIC) bör åtskiljas från isolerade parenkymatösa metastaser (stadium IVB).

## 8.SYMTOM, BEHANDLING

### GERMINALCELLSTUMÖRER

Germinalcellstumörer uppkommer i de celler (de så kallade primitiva germinalcellerna) som bildar ägg hos kvinnan och spermier hos män. Ur den primitiva germinalcellen utvecklas embryonala och extraembryonala strukturer. Majoriteten av germinalcellstumörer uppkommer i äggstocken men de kan även ha extragonadal lokalisering såsom i mediastinum och retroperitonealt. Den extragonadala lokaliseringen kan förklaras av migrationen av germinalcellerna från gulesäcken till gonaderna under embryogenesen. Till skillnad från de mer långsamt växande epiteliala ovarialcancererna är maligna germinalcellstumörer snabbväxande. Cirka 80 % av fallen har en palpabel resistens och buksmärter vid diagnos. Akuta buksmärter, orsakade vanligen av torsion eller tumörruptur med blödning, kan ibland misstolkas som akut appendicit. Andra symtom är vaginal blödning och trycksymtom från urinblåsa och tarm. Ascites kan produceras vid avancerat stadium vilket kan ge upphov till ökat bukutfyllnad. Spridning sker vanligen till lymfkörtlar, lungor och lever. Utredning av en palpabel resistens i lilla bäckenet sker i enlighet med vad som tidigare beskrivits men det viktigaste är en snabb handläggning. Eventuellt får kompletterande radiologisk utredning göras postoperativt.

Betydelsen av att utföra en fullständig kirurgisk procedur för stadielinindelning vid förmodad tidigt stadium är mindre studerat vid maligna germinalcellstumörer jämfört med tidig epitelial ovarialcancer. Germinalcellstumörer med spridd sjukdom, stadium III-IV, har sämre prognos (Kumar et al. 2008, Low et al. 2000). Metastasering till retroperitoneala lymfkörtlar förekommer hos 18 % i den största publicerade studien och som inkluderade 613 lymfkörtelutrymda kvinnor. Vid kliniskt stadium I, II, III och IV fann man metastaser i lymfkörtlarna hos 10 %, 24 %, 37 % och 43 % av patienterna (Kumar et al. 2008). Dysgerminom utan lymfkörtelmetastasering rapporteras ha en 5 års överlevnad på 99 % jämfört med 91 % hos de med lymfkörtelmetastasering. För omogna teratom angavs en 5-års överlevnad på 96 % utan lymfkörtelmetastasering och 86 % med lymfkörtelmetastasering. Motsvarande siffror för embryonala carcinom var 96 % och 57 % (Kumar et al. 2008). I en amerikansk retrospektiv registerstudie omfattande 1083 kvinnor med malign germinalcellstumör genomgick 493 patienter lymfkörtelutrymning. Av dessa hade 89.5% stadium I och 10.5% metastasering enbart till lymfkörtlarna (stadium IIIC). En multivariat analys visade att vare sig lymfkörtelutrymning eller förekomsten av lymfkörtelmetastaser var oberoende prognostiska riskfaktorer för överlevnad hos patienter vars sjukdom enbart engagerade ovariet (Mahdi et al. 2011). En sammanfattning av behandlingen vid germinalcellstumör framgår av tabell 7.

Tabell 7. Behandling germinalcellstumörer. Samtliga fall ska diskuteras på multidisciplinär konferens.

Histologi	Kirurgi	Kemoterapi
Dysgerminom	IA	Observation
	IB-IC	BEP x 3
	IIA-IV	BEP x 3-4
Omogna teratom	IA, grad 1	Observation
	IA, grad 2-3	BEP x 3
	IB-IC	BEP x 3
	IIA-IV	BEP x 3-4
Gulesäckstumör, embryonalt carcinom, icke- gestationellt choriocarcinom	IA-IC	BEP x 3
Gulesäckstumör,, embryonalt carcinom, icke- gestationellt choriocarcinom	IIA-IV	BEP x 4

## 8.1 Kirurgi

- Fertilitetsbevarande kirurgi kan utföras vid alla stadier även stadium II-IV.
- Vid fall utan önskemål om fertilitetsbevarande kirurgi utförs laparoskopi eller laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, eventuell appendektomi, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar.
- Lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet rekommenderas inte (ej heller vid förmodat stadium I) däremot rekommenderas extirpation av kliniskt förstörade lymfkörtlar.

Ofta diagnostiseras germinalcellstumörer när ovariet eller del av ovariet är laparoskopiskt borttaget på grund av oklar cysta eller solid ovarialtumör. Tvåstegsförfarande för definitivt PAD rekommenderas innan definitiv kirurgisk behandling i en andra seans.

Kirurgi vid primäroperation eller eventuell sekundär kirurgi för stadiindelning utförs med laparoskopi alternativt laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, appendektomi, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar. Iatrogen cystruptur bör undvikas. Lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet saknar consensus hos vuxna kvinnor och rekommenderas generellt inte hos yngre kvinnor tack vare den mycket goda prognosen samt att fertiliteten kan komprometteras. Kliniskt misstänkta eller uppenbart förstörade pelvina eller

paraaortala lymfkörtlar ska exstirperas. Det finns inga studier som visat att systematisk lymfkörtelutrymning förbättrar prognosen.

**Fertilitetsbevarande kirurgi** vid germinalcellstumör anses idag vara standard för de kvinnor som önskar bibehålla sin fertilitet. Detta tack vare den mycket goda prognosen även vid avancerade stadier och som tillskrivs effektiv kemoterapi (Mangili et al. 2011). Vid fertilitetsbevarande kirurgi utförs unilateral SOE, buksköljvätska för cytologi, omentresektion samt multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar.

Ett makroskopiskt normalt kontralateralt ovarium kvarlämnas även i avancerade stadier. Kilexcision i ett ovarium med normalt utseende rekommenderas inte. Vid konstaterat stadium IB finns det inga data avseende ovarialresektion. Samtliga fall bör bedömas vid MDK.

### ***Gonadoblastom***

Gonadoblastom är en blandad germinalcell-könssträngs-stromacelltumör som oftast presenterar sig mellan 10-20 års ålder. Tumörerna är i regel små. Fenotypen är kvinnlig med virilisering och 90 % har Y-kromosom. Kromosomanalys bör utföras. Bilaterala tumörer förekommer mellan 30-50 %. Behandlingen är kirurgisk med bilateral SOE. Se även kapitlet Histopatologi.

### ***Germinalcellstumörer hos barn***

Barn och tonåringar med maligna germinalcellstumörer rekommenderas fertilitetsbevarande kirurgi utan lymfkörtelutrymning, och med bevarande av ipsilateral tuba om den är utan tumörens engagemang (Billmore et al. 2004, Gerschenson et al. 2012). I en studie av Billmore och medarbetare ingick 119 flickor med maligna germinalcellstumörer och 5 årsöverlevnaden var mycket god (stadium I 95 %, II 94 %, III 98 % och IV 93 %). Lymfkörtelmetastaserings hittades i 19 av 46 lymfkörtlar som togs bort på grund av att de var förstörade eller förhårdnade. I studien av Kumar och medarbetare där man även analyserade förekomsten av lymfkörtelmetastaserings hos kvinnor under 18 år med germinalcellstumörer fann man att 20 % (30 av 150) hade lymfkörtelengagemang (Kumar et al. 2008).

## **8.2 Medikamentell behandling**

### ***Vilka skall erhålla postoperativ kemoterapi?***

- Alla med tumör i stadium > IA
- Samtliga stadier av embryonala carcinom, icke-gestationellt choriocarcinom och gulesäckstumörer
- Omogna teratom stadium IA, grad 2-3
- Postoperativ kemoterapiregim med bleomycin, etoposid och cisplatin (BEP).
- Vid adjuvant behandling stadium I ges tre cykler
- Vid stadium II-IV ges 3-4 cykler

### ***Vilka behöver inte postoperativ kemoterapi?***



- Opererade dysgerminom med förmodat stadium IA
- Opererade omogna teratom grad 1, med förmodat stadium IA

### **Inledning**

Germinalcellstumörer är i mycket hög grad platinumkänsliga (jämför med testikelcancer). Cirka 90 % av patienterna i stadium I och 75-80% av patienterna i stadium II-IV är långtidsöverlevare. Platinumkombinationen cisplatin, vinblastin, bleomycin (PVB) var den första som studerades. Senare studier kunde dock uppvisa mindre toxicitet (neurotoxicitet, buksmärter, förstoppning), men även bättre effekt om vinblastin byttes ut mot etoposid, BEP kur (Williams et al. 1989, Lu och Gershenson 2005). Högdos cisplatin förbättrar inte resultatet av behandlingen. Det finns inga randomiserande studier som jämfört dubbel kombination av kemoterapi (cisplatin + etoposid) med trippelkombination bleomycin (30 000 IE; maxdos 300 000IE), etoposid 100mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> (Culine et al. 1994, Cushing et al. 2004).

Med tanke på karboplatinets skonsammare biverkningar så ställer man sig frågan om det kan ersätta cisplatin i BEP regimen. Det finns flera rapporter från framför allt den pediatrika onkologin där man menar att cisplatin kan bytas till karboplatin med likvärdigt resultat när det gäller behandling av germinalcellstumörer hos flickor. Trots detta håller de flesta internationella riktlinjer fast vid BEP (Dimopoulos et al. 1998; Mann et al. 2000; Lu och Gershenson 2005). De vanligaste biverkningarna av BEP är illamående, förstoppning, håravfall, neutropeni, njurfunktionspåverkan, hörselpåverkan, tinnitus, Reynauds fenomen, samt bleomycininducerad pneumonit, som är dosberoende. Vad gäller pneumonit bör man vara observant på att nedsatt njurfunktion indirekt kan ge pneumonit eftersom även bleomycinet utsöndras via njurarna (Culine och Droz 2000). Det är angeläget att full dos BEP ges, inom ramen för rekommenderat intervall, för att behålla den kurativa effekten. Behandling med granulocytstimulerande tillväxtfaktorer förkortar den neutropena perioden och kan övervägas om intervall och doser inte kan upprätthållas på grund av neutropeni (Culine och Droz 2000, Kawai och Akaza 2010).

Eftersom denna tumörgrupp i högre grad drabbar kvinnor i fertil ålder så måste risken att drabbas av prematur ovariell svikt och infertilitet beaktas och diskuteras med patient före behandling. Tillvaratagande av obefruktade eller befruktade ägg, alternativt ovarialvävnad bör övervägas efter remittering till fertilitetsenhet, se även kapitlet Fertilitet, Graviditet och Ovarialcancer. Andra biverkningar att uppmärksamma vid behandling av yngre individer är kardiovaskulär påverkan med ökad risk för hjärtinfarkt, hypertoni samt sekundärt metabolt syndrom i form av adipositas och insulinresistens (Matei et al. 2009). Sekundära maligniteter som leukemi efter etoposid behandling förekommer. Den kumulativa dosen är avgörande med över 5 % riskökning om den kumulativa dosen etoposid överstiger 2000 mg/m<sup>2</sup> (Travis et al. 2000).

### **Dysgerminom**

#### **Stadium I**

Ingen adjuvant behandling rekommenderas vid stadium IA efter kirurgi (Dark et al. 1997; Williams 1998, Mangili et al. 2011). För patienter med stadium IB-IC rekommenderas adjuvant BEP regim i 3 kurer.

### **Stadium II-IV**

Vid stadium II-IV rekommenderas postoperativ kemoterapibehandling med BEP-regim. Det vetenskapliga underlaget är begränsat avseende optimala antalet cykler men i enhetlighet med internationella riktlinjer rekommenderas 3 cykler BEP i den adjuvanta situationen och 4 cykler BEP i övriga fall (Williams et al. 1989, Gershenson et al. 1990, Culine et al. 1997, Gershenson 2007).

För selekterade patienter med dysgerminom stadium IB-III för vilka det är kritiskt att minimera biverkningar kan, i den adjuvanta situationen, 3 cykler istället ges med etoposid (120 mg/m<sup>2</sup> dag 1-3) + karboplatin (400mg/m<sup>2</sup>; AUC 5-6, dag 1) givet var fjärde vecka.

Dysgerminom är även känsliga för strålbehandling men på grund av risken för långvariga biverkningar rekommenderas den behandlingsmetoden sällan.

### **Övriga germinalcellstumörer (omogna teratom, embryonala carcinom, endodermala sinus tumörer, icke-gestationell choriocarcinom**

#### **Stadium I**

Omogna teratom stadium IA, grad 1 behöver ingen adjuvant kemoterapi. Övriga omogna teratom stadium I, grad 2 och grad 3 samt alla embryonala carcinom, gulesäckstumörer eller icke-gestationella choriocarcinom rekommenderas postoperativ BEP-regim i 3 cykler (Mangili et al. 2011). Det finns flera små icke-randomiserade studier där patienter i över 90 % förblir recidivfria efter adjuvant BEP. Detta är också vad amerikanska riktlinjer rekommenderar. Behandlingen bör starta så snart efter genomgången kirurgi som möjligt helst efter 1-2 veckor, framförallt då embryonal differentiering beskrivs i histologin (Bonazzi et al. 1994).

#### **Stadium II-IV**

För stadium II-IV rekommenderas postoperativ kemoterapi med BEP-regim, 4 cykler. Observera emellertid att maxdos av bleomycin måste beaktas.

För patienter med omoget teratom och radiologiska tecken på resttumör efter primärbehandling bör reoperation med, om möjligt, radikal resektion övervägas. Om histologin visar enbart mogen vävnad så är patienten färdigbehandlad och ingen ytterligare kemoterapi behöver ges. Emellertid är det viktigt med radikalitet då de mogna teratomresterna kan tillväxa och bli icke-resektabla samt ge trycksymtom (Andre et al. 2000). Ett annat skäl till resektion är att man har, i sällsynta fall, sett att mogna teratomrester kan transformeras till adenocarcinom respektive sarkom.

Målstyrd behandling, i kombination med kemoterapi eller ensamt kommer säkert framöver att vara ett behandlingalternativ till dessa tumörer. Studier krävs dock men är svåra att genomföra på grund av tumörens ovanliga förekomst. Såväl tyrokinashämmare, till exempel imatinib och sunitinib, som antiangiogeneshämmare exempelvis bevacizumab, har emellertid börjat introducerats vid testikelcancer (Manchana et al. 2010).

## **8.3 Recidivbehandling**

De flesta recidiv (cirka 90 %) av germinalcellstumörer kommer inom 2 år efter avslutad kemoterapi. Tumörerna är ofta långsamt växande och ofta resistenta mot kemoterapi där sjukdomskontroll bara uppnås i ca 10 % av fallen. Recidiverande stadium IA behandlas med BEP med mycket gott resultat, över 90 % 5-årsöverlevnad (Murugaesu et al. 2006).

Platinumkänsliga tumörer, det vill säga tumör som recidiverar mer än 6 månader efter avslutad platinuminnehållande kemoterapibehandling, kan på nytt behandlas med platinum kombinationer i enlighet med vad som ges vid testikelcancer, exempelvis etoposid-ifosfamid-cisplatin(PEI) eller paclitaxel-ifosfamid-cisplatin (TIP). Vid platinumresistenta recidiv kan vincristine-actinomycin D-cyklofosfamid eller paclitaxel-gemcitabin vara behandlingsalternativ. Dessa fall bör diskuteras på multidisciplinär konferens inkluderande onkologer specialiserade på testikelcancer.

En utvald grupp patienter såsom patienter med lokaliserade recidiv och utan tumörmarkörstegring med återfall kan dra nytta av sekundär tumörreducerande kirurgi (Reed et al. 2010). Vid malign transformering i mogna teratom till exempel skivepitelcancer, thyroideacancer, carcinoid bör behandling anpassas till den typ av malign tumör som det rör sig om.

## 9.SYMTOM, BEHANDLING KÖNSSTRÄNGS- STROMACELLSTUMÖRER

Könssträng-stromacellstumörer är en heterogen grupp och utgör cirka 8 % av ovarialtumörerna. De är ofta hormonproducerande och såväl feminiserande (granulosa och tekaceller) som maskuliniserande (Sertoli och Leydigceller) former förekommer. De olika typerna kan förekomma som rena tumörer eller som blandformer. Tumörerna kan vara benigna, ha en malign potential eller vara maligna, med olika differentieringsgrader, för närmare specifikation av tumörtyper hänvisas till kapitlet Histopatologi. Det är avgörande för den fortsatta handläggningen att kartlägga vilken tumör patienten drabbats av. Behandlingsplaneringen och beslutet om eventuell fertilitetsbevarande kirurgi måste individualiseras och baseras på tumörens specifika karakteristika. De flesta tumörformer har ett indolent sjukdomsförlopp med mycket god prognos. De fåtal som recidiverar gör det ofta efter lång latenstid (upp till 30-40 år). Många tumörformer är sällsynta varför vår kunskap om bästa behandling är begränsad. Stadiindelning sker enligt principerna för epitelial ovarialcancer men lymfkörtelutrymning rekommenderas inte.

De maligna könssträng-stromacellstumörerna är sällsynta och inkluderar bland annat granulosa cellstumörer (utgör 70 % av gruppen) och Sertoli-Leydigstumörer.

### 9.1 Adult granulosa cellstumör

- Medelålder vid insjuknande 58 år
- 60-90 % diagnosticeras i stadium I
- Majoriteten tumörer utsöndrar östrogen varför ökad risk föreligger för endometrie cancer. Överväg preoperativ endometriabiopsi.
- Primärbehandling utgörs av kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning
- Fertilitetsbevarande kirurgi vid barnönskan
- Förmodat stadium I rekommenderas ingen postoperativ behandling
- Stadium II-IV rekommenderas kemoterapi med BEP eller karboplatin och paklitaxel. Strålbehandling kan övervägas i selekterade fall av stadium II.
- Vid recidiv rekommenderas ställningstagande till recidivkirurgi efterföljt av kemoterapi. Övriga behandlingsalternativ är strålbehandling, hormonell behandling och bevacizumab.

#### **Inledning**

Granulosa cellstumörer utgör 70 % av könssträngs-stromacellstumörerna och den adulta formen utgör cirka 95 % av granulosa cellstumörerna. Mer än 90 % är unilaterala och 90 % av tumörerna diagnosticeras i stadium I. Storleken kan variera avsevärt från ärtstorlek till manshuvudstorlek (medel 12 cm). I cirka 70 % av fallen utsöndrar tumören östrogen.

De vanligaste symtomen är onormal blödning, buksmärta eller upptäckt av en resistens i lilla bäckenet. Brösten kan bli ömma och spända. Oregelbundna blödningar och östrogenstimulerat endometrium postmenopausalt skall alltid väcka misstanke om en granulosa-eller tekacellstumör. Östrogenstimuleringen av endometriet medför en ökad risk för endometriehyperplasi (25-50% av fallen) och endometrie cancer (5 % - 13 % av fallen), och sannolikt också för bröstcancer (Björkholm & Silfverswärd 1980, Pectasides et al. 2008) Symtomen kan också presenteras som en akut buk beroende på torsion eller tumör ruptur.

Spridning av granulosa cellstumörer sker per continuitatem och genom utsädd intraperitonealt. Hematogen spridning förekommer och spridning till lungor, lever och hjärna kan ske årtal efter den initiala diagnosen. Avancerad metastatisk sjukdom med ascites förekommer i cirka 10 % av fallen. Spridning till retroperitoneala lymfkörtlar är ovanligt, 0-9% i litteraturen (Abu-Rustum et al. 2006, Ayhan et al. 2009, Brown et al. 2009, Park et al. 2011, Thrall et al. 2011). Studierna inkluderar dock få patienter, endast 219 patienter sammanräknat som lymfkörtelutrymde och antalet lymfkörtlar som analyserades var i bäckenet 10-11 och paraaortalt 3-4 stycken. De flesta som klassificerats som stadium III har spridning i bukhålan och endast upp till 9 % har spridning till lymfkörtlar.

#### *Tumörmarkör*

Se kapitlet om Tumörmarkörer.

#### *Prognostiska faktorer*

Karakteristiskt för granulosa cellstumörer är risken för mycket sent uppkomna recidiv, upptill 37 år efter primärdiagnosen. Majoriteten av recidiv uppkommer dock inom 5 till 10 år efter avslutad primärbehandling.

Den mest tillförlitliga prognostiska faktorn vid granulosa cellstumörer är stadium (Lee et al. 2011). Eftersom tumören hos majoriteten av kvinnor är begränsad till ovariet är prognosen mycket god. Total 5-års överlevnad inkluderande alla stadier rapporteras variera mellan 88-100% och 10-års överlevnad mellan 78-95% (Lauszus et al. 2001, Sun et al. 2012). För kvinnor med stadium I rapporteras en 5-årsöverlevnad på över 90 % och en 10-års överlevnad mellan 85-95%. Överlevnadssiffran efter 20 år är mellan 60 och 75 % vilket återspeglar risken för sent uppkomna recidiv (Lauszus et al. 2001, Fox 2003).

Eftersom majoriteten av patienter, 60-90 % upptäcks i stadium I har studier av prognostiska faktorer i princip enbart relaterats till stadium I tumörer. Mot bakgrund av tumörens relativa sällsynthet och dess långsamma tillväxt finns stora brister i de studier som publicerats. Prospektiva studier saknas. Några säkra och validerade prognostiska faktorer förutom stadium finns därför inte. Tumörstorlek, tumörruptur, morfologiskt mönster, kärnatypi, mitotiskt index och DNA-ploidi har utvärderats retrospektivt men resultaten är motsägelsefulla (Fox 2003).

Prognosen vid avancerad sjukdom och recidiv är betydligt sämre och snarlik den för epitelial ovarialcancer (Zhang et al. 2007, Sigismondi et al. 2012). Sjukdomsförloppet är vanligen långdraget. Patienter med spridd sjukdom eller recidiv är i regel inte så påverkade av sin tumör som exempelvis de med epitelial ovarialcancer.

### **Kirurgisk behandling**

Behandlingen av granulosa-cellstumörer är främst kirurgisk. Kirurgi utförs med laparoskopi alternativt laparotomi med buksköljvätska för cytologi, SOEB, total uterusexstirpation, omentresektion, multipla peritoneala biopsier från bukens övre och nedre delar. Iatrogen cystruptur bör undvikas. Rutinmässig lymfkörtelutrymning para-aortalt och bilateralt i bäckenet rekommenderas inte mot bakgrund av den goda överlevnaden vid förmodat stadium I, utan lymfkörtelutrymning, och den låga förekomsten av metastasering till paraaortala eller pelvina lymfkörtlar. Vid kliniskt suspekta körtlar ska dessa exstirperas. Vid spridd sjukdom eller recidiv rekommenderas maximal tumörreducerande kirurgi.

Det finns inga studier som belyser frågan om kirurgisk teknik d v s laparoskopi eller laparotomi. De allra flesta patienter upptäcks och förblir i stadium I även efter reoperation. Det finns heller inga publicerade studier som rapporterar eventuell förekomst av porthålsmetastaser efter laparoskopisk kirurgi av granulosa-cellstumörer.

**Fertilitetsbevarande kirurgi** hos unga kvinnor med granulosa-cellstumörer har visat på mycket god 5 års överlevnad (98 %) men dessa data är baserat på små patientkohorter (Chan et al. 2005, Zhang et al. 2012). I studien av Chan fick tre av tolv kvinnor som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi recidiv efter 15, 16 och 157 månader. De kvinnor som fick recidiv efter 15 och 16 månader opererades med bra resultat men patienten med leverrecidiv efter 157 månader avled trots kemoterapi 9 månader senare. Granulosa-cellstumörer är i 2-8 % bilaterala men vid normalt utseende på kvarvarande ovarium bör inte biopsi tas för att undvika sammanväxningar och infertilitetsproblematik. Endometriebiopsi rekommenderas för att utesluta endometrie-cancer. Efter avslutat barnafödande rekommenderas kontralateral salpingo-ooforectomi samt hysterektomi. Om ovarialresektion har utförts primärt rekommenderas reoperation med unilateral SOE av kvarvarande adnex.

### **Medikamentell behandling**

Vid adult granulosa-cellstumör stadium I rekommenderas ingen postoperativ behandling. Inhibin eller AMH kan följas om dessa varit initialt förhöjda, för övrigt se kapitlet Tumörmarkörer respektive Uppföljning.

För kvinnor med stadium II-IV rekommenderas platinum-baserad kombinationsbehandling antingen med trippelkombinationen Bleomycin 30 000 IU, Etoposid 100mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 20mg/m<sup>2</sup> (BEP) eller kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel.

På 1980-talet bestod kombinationsbehandlingen av cisplatin, doxorubicin och cyclofosfamid med tumörsvaret hos 63 % av åtta behandlade patienter. Under 1990-talet skedde regimbyte till BEP baserat på studier vid testikelcancer med motsvarande histologi. I en prospektiv studie från MD Andersen mellan 1988-1993 behandlades nio patienter med BEP varav 83 % svarade på behandlingen (Teoh et al. 2010). En större prospektiv studie omfattande 57 patienter med könssträngs-stromacellstumörer (48 med granulosa-cellstumörer) stadium II-IV visade komplett remission hos 55 av dessa patienter (Homesley et al. 1999). Fjorton av 38 (37 %) kvinnor hade vid second-look operation mikroskopisk tumörfrihet. Totalt gavs fyra BEP kurer i studien. Två dödsfall rapporterades och

var relaterade till bleomycin behandlingen. Effekten av BEP-regimen har bekräftats i flera retrospektiva studier. En mindre retrospektiv studie talar för att effekten av sex kurer kan vara bättre än färre antal behandlingar vid behandling av stadium III-IV (Park et al. 2012). BEP-regimen är associerad med utveckling av betydande biverkningar såsom lungfibros relaterat till bleomycin, benmargshämning (grad 4 granulocytopeni hos 60 % av patienterna), gastrointestinala besvär och sekundära maligniteter relaterat till etoposid.

Mot bakgrund av risken för dessa biverkningar har taxan-baserade regimer utvärderats i syfte att identifiera en lika effektiv men mindre toxisk regim. En retrospektiv jämförelse mellan taxan-baserad behandling med eller utan platinum och BEP inkluderade 222 patienter med antingen nyupptäckt eller recidiv av könssträngs-stromacellstumörer. Tumörsvår och progressionfri överlevnad var likartad för de taxan-baserade behandlingarna och BEP-regimen men den förra hade en mer fördelaktig biverkningsprofil (Brown et al. 2005). En randomiserad fas II studie pågår för att utvärdera effekten av karboplatin och paklitaxel versus BEP-regimen. I avvaktan på resultaten från denna studie, vilken kommer ta flera år, bedömer vårdprogramgruppen att kombinationsbehandling med karboplatin och paklitaxel är ett acceptabelt behandlingsalternativ till BEP på grund av dess förras gynnsammare biverkningsprofil. Vid stadium III-IV rekommenderas totalt 6 kurer. Vid BEP-regim utesluts bleomycinet efter den fjärde kuren.

### **Strålbehandling**

Granulosacellstumörer kan svara på strålbehandling, i vissa fall med långtidsöverlevnad. En retrospektiv studie omfattande 14 patienter med mätbar sjukdom (avancerat stadium eller recidiv) rapporterade att 43 % av patienterna uppnådde klinisk komplett remission (Wolf et al. 1999). Nyligen publicerades resultaten från en retrospektiv studie som visade att adjuvant strålbehandling kan vara effektiv (Hauspy et al. 2011). Studien inkluderade 103 patienter under tidsperioden 1961-2006 med en medel uppföljningstid på 100 månader. Av de 103 patienterna erhöll 31 adjuvant strålbehandling. De som erhöll strålbehandling hade mer avancerat stadium men trots detta påvisades en förlängd sjukdomsfriöverlevnad på 11 år, jämfört med gruppen som inte erhöll strålbehandling. Någon skillnad i total överlevnad påvisades inte. Studiens resultat talar för att strålbehandling i selekterade fall kan övervägas vid lokaliserad sjukdom.

### **Recidiv**

Recidiv i bukhålan är vanligast (19-44%) medan retroperitoneala recidiv förekommer i upp till 15 % (Abu-Rustum et al. 2006, Brown et al. 2009, Sigismondi et al. 2012). Recidiv till lever och skelett finns rapporterat (Sun et al. 2012).

Det finns ingen standardbehandling vid recidiv av granulosacellstumörer. Både sekundär tumörreducerande kirurgi, kemoterapi, strålbehandling och hormonell behandling bör tas i beaktande och behandlingsplanering ske på multidisciplinär konferens. I en studie av Fotopoulous och medarbetare omfattande 27 patienter med recidiv av granulosacellstumörer fann man peritonealcarinos i buken hos 52 % av patienterna och 33 % hade peritonealcarinos även i övre delen av buken. Makroskopisk tumörfrihet uppnåddes hos 85 % av recidivpatienterna med aggressiv kirurgi. Inga överlevnadsdata har rapporterats.

Om kvinnan inte tidigare erhållit behandling med kemoterapi rekommenderas BEP-regim. Andra regimer såsom paklitaxel veckovis, kombinationsbehandling paklitaxel och karboplatin och docetaxel kan övervägas. Palliativ strålbehandling kan vara effektiv vid icke-operabla isolerade recidiv eller för symtomlindring (Taira et al. 2012). Hormonell behandling är en tilltalande behandling på grund av dess milda biverkningar. Flera små retrospektiva studier och fallrapporter talar för att granulosa-cellstumörer uttrycker estrogenreceptorer i viss mån men framförallt progesteronreceptorer. Behandling med tamoxifen, gestagener, GnRH-analoger eller aromatasinhibitorer (anastrozol, letrozole) har använts och i vissa fall har långtidsremission uppnåtts (Hardy et al. 2005, Teoh et al. 2010, AlHilli et al. 2012).

### **Målstyrd behandling**

Bevacizumab, en angiogeneshämmare, har visat sig ha aktivitet vid granulosa-cellstumörer enligt retrospektiva data omfattande åtta patienter (Tao et al. 2009). Amerikanska studier har visat att 94 % av granulosa-cellstumörer uttrycker tillväxtfaktorn VEGF samt att överuttryck av VEGF och ökad kärldensitet är associerat till sämre prognos (Schmidt et al. 2008, Tao et al. 2009). En europeisk prospektiv randomiserad fas II studie har nyligen startat som jämför paklitaxel givet varje vecka versus samma regim i kombination med bevacizumab efterföljt av underhållsbehandling med enbart bevacizumab vid återfall av granulosa-cellstumörer, den så kallade Alienorstudien. Nyligen stängde rekryteringen till en annan prospektiv studie med bevacizumab vid recidiv av granulosa-cellstumör (Gershenson 2012).

Under de senaste åren har framsteg inom forskningen ökat vår kunskap om den bakomliggande molekylärbiologin av granulosa-cellstumörer. Ett kanadensiskt forskningsteam rapporterar att FOXL2 mutationer förekommer så gott som hos alla (86 av 89) adulta granulosa-cellstumörer (Shah et al. 2009). FOXL2 mutationer resulterar i uttryck av enzymet CYP17 och en spansk prospektiv fas II studie har nyligen startat för att utvärdera aktiviteten av ketoconazole, en känd hämmare av CYP 17 vid granulosa-cellstumörer. Enstaka rapporter har skett av c-kit-positiva granulosa-cellstumörer som svarat på behandling med imatinib (Raspagliesi et al. 2011).

## **9.2 Tekom**

Dessa tumörer är benigna (Ioffe et al. 2005). Rena tekacellstumörer förekommer inte före puberteten; medelålder vid insjuknandet är 60 år. Tumörstorleken varierar från mycket små till sådana med en tumördiameter på 20 cm. De flesta tekacellstumörer utsöndrar östrogen och huvuddelen av patienterna får vaginala blödningar. Cirka 20–30 % av patienterna utvecklar endometrie-cancer. Många tekacellstumörer upptäcks som bifynd i samband med behandling av en endometrie-cancer. Behandling av post- och perimenopausala kvinnor bör vara bilateral SOE och hysterektomi. Yngre kvinnor, där målet är att bibehålla fertiliteten, behandlas med ensidig ooforektomi.

## **9.3 Fibrom**



Fibrom är benigna, oftast ensidiga tumörer. Fibromen är de vanligast förekommande könsträngs-stromacellstumörerna. Även dessa kan variera i storlek, från minimala förändringar till stora tumörmassor. De ger ofta ett malignt intryck vid palpation; man känner en hård resistens på ovariets plats. Vid fibrom, men även tekacellstumörer, förekommer ibland Meigs syndrom, som består av ovarialresistens, ascites och pleuraexsudat med benign cytologi. Fibrom behandlas kirurgiskt med avlägsnande av tumörförändringen.

## 9.4 Fibrosarkom

Fibrosarkom är en ytterligt sällsynt högmalign tumörform. Denna tumör behandlas med radikal kirurgi. Någon vedertagen adjuvant kemoterapi finns inte.

## 9.5 Sertoli–Leydigcellstumörer

- Primärbehandling utgörs av kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer men utan lymfkörtelutrymning.
- Fertilitetsbevarande kirurgi vid barnönskan.
- Adjuvant BEP rekommenderas vid stadium I och lågt differentieringsgrad eller heterologa komponenter, samt alla stadium II-IV.

Sertoli–Leydigcellstumörer (SLCT) är bilaterala i mindre än 1 % av fallen. Tumörformerna drabbar framförallt kvinnor yngre än 40 år (medelålder 25 år) och producerar i regel androgener. Virilisering noteras i 70-85 % av fallen och är i viss mån reversibel efter avlägsnande av tumören. Symtomen inkluderar oligo- och amenorré, hirsutism, akne och djupare röst. Patienten utvecklar manligt hårfäste, klitorisförstoring och larynxförstoring. Förhöjda värden av testosteron och androstendion förekommer ofta. Merparten av de rena Sertolicellstumörerna utsöndrar östrogen och patientens symtom är relaterade till detta.

SLCT är som grupp lågmaligna men vissa lågt differentierade former kan ha ett mer aggressivt förlopp. Majoriteten tumörer diagnostiseras i stadium IA. Den kirurgiska behandlingen är densamma som för adult granulocellstumör hos såväl kvinnor i barnafödande ålder som postmenopausala kvinnor. Kunskapen om mest effektiva kemoterapi vid SLCT är begränsad. Responser har rapporterats efter behandling med framförallt BEP-regim (Gui et al. 2012).

Olika rapporter uppvisar en 5-årsöverlevnad på 70 – 90 % (Ioffe et al. 2005). I en retrospektiv studie inkluderande 21 kvinnor med SLCT rapporteras en total 5-årsöverlevnad på 100 % för patienter med högt differentierade tumörer och 77.8% för medelhögt - lågt differentierade tumörer och som ej erhållit postoperativ kemoterapi (Sigismondi et al. 2012). Den totala 5-årsöverlevnaden var 92.3 % för stadium I och 33.3 % för mer avancerade stadier. Nyligen publicerades en retrospektiv studie inkluderande 40 patienter med SLCT (Gui et al. 2012). Även dessa resultat talar för att adjuvant kemoterapi bör rekommenderas vid stadium I och låg differentieringsgrad eller heterologa komponenter, samt patienter med stadium II-IV.

Molekylärbiologiska studier har nyligen rapporterat om förekomsten av *DICER1*

mutationer vid SLCT (Schultz et al. 2011). *DICER 1* kodar ett enzym som krävs för produktionen av mogna microRNAs, som är kritiska för normal organ utveckling. Fyndet kan tala för en association mellan SLCT och pleuropulmonärt blastom, en barncancerform som uppkommer från mesenkymet i pleura. Det är oklart om DICER1 mutationer kan användas som måltavla för framtida behandlingar.

# 10. BEHANDLING ÖVRIGA OVANLIGA TUMÖRER

## 10.1 Småcellig cancer, hypercalcemisk typ

Småcellig ovarialcancer av hypercalcemisk typ (small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type, SCCOHT) är en sällsynt och aggressiv ovarialcancer som framförallt drabbar den yngre kvinnan. Prognosen har allmänt betraktats som dålig med en medianöverlevnad på ett till två år trots att en majoritet av fallen debuterar med en stadium I cancer och oftast med en unilateral högersidig tumör. Debutsymtomen skiljer sig inte nämnvärt från epitelial ovarialcancer men upp till 60 % av alla patienter uppvisar hyperkalcemi. Genesen är okänd, och tumören skiljer sig från andra småcelliga maligna tumörer då den inte uppvisar någon neuroendokrin differentiering (Harrison et al. 2006).

Givet att sjukdomen har ett aggressivt förlopp rekommenderar de flesta författare att patienten opereras med radikal kirurgi (Woopen et al. 2012).

Det finns inte några prospektiva studier som belyser vilken typ av postoperativ behandling patienter med SCCOHT bör erbjudas. Endast små retrospektiva studier finns publicerade. I en retrospektiv studie från 2006 inom ramen för GCIG redovisar Harrison och medförfattare utfallet för 17 patienter. Generellt sett är överlevnaden bättre för patienter med stadium I än vad som tidigare redovisats med sju av tio patienter i livet efter en median uppföljningstid på 40 månader. Alla patienter har erhållit postoperativ platinabaserad kemoterapi varav tio en kombination innehållande cisplatin och etoposid. Fem av dessa patienter är långtidsöverlevare och har utöver kemoterapi även erhållit postoperativ strålbehandling. Fem patienter erhöll kombinationsbehandling med paklitaxel och karboplatin men med recidiv under pågående eller snabbt efter avslutad behandling (Harrison et al. 2006).

Rekommendationen idag är att erbjuda dessa patienter postoperativ kemoterapi med en kombination av etoposid och cisplatin.

## 10.2 Småcellig cancer, pulmonell typ

Småcellig cancer av pulmonell typ är en extremt ovanlig och högmalign typ av ovarialcancer. Vid en genomgång av 21 publicerade fall med småcellig cancer av pulmonell typ har de fem patienter (stadium IA –IV) utan tecken till aktiv sjukdom behandlats med en kemoterapikombination innehållandes åtminstone etoposid och ett platinapreparat efter genomgången kirurgi. Uppföljningstiden varierar mellan 21 till 90 månader (Tsolakidis et al. 2012). Dessa fall bör diskuteras på MDK och synpunkter inhämtas från lungonkologer.

## 10.3 Storcellig neuroendokrin cancer

Storcellig neuroendokrin ovarialcancer, eller odifferentierad carcinom av icke-småcellig neuroendokrin typ, är en mycket ovanlig form av ovarialcancer med färre än 50 fall beskrivna i litteraturen (Shakuntala et al. 2012). I de allra flesta fall är tumören associerad med en epitelial komponent och mer sällsynt med ett teratom eller som en renodlad neuroendokrin tumör. Storcellig neuroendokrin ovarialcancer är en högmalign cancer med en ytterst dålig prognos där en majoritet av patienterna har avlidit inom ett år från diagnos (Lindboe, 2007). Någon konsensus kring hur dessa patienter ska behandlas finns inte, men i enstaka fall har platinabaserad kemoterapi haft effekt (Tsuji et al. 2008).

## 10.4 Adenosarkom

Adenosarkom med ursprung i ovariet är en sällsynt, malign ovarialtumör med cirka 60 fall beskrivna i litteraturen (Shakuntala et al. 2012). Tumören består av en benign och lätt atypisk epitelial komponent samt en malign, ofta högt differentierad, stromal komponent.

Ovariellt adenosarkom har oftare ett aggressivare förlopp än dess motsvarighet i uterus, sannolikt för att den i större utsträckning sprids peritonealt (Rekhi et al. 2012). Eichhorn och medarbetare har i en artikel från 2002 gjort en genomgång av 40 fall med ovariellt adenosarkom. I 32 fall fanns uppföljningsdata som visade att 20 patienter (62.5%) drabbades av recidiv med en mediantid till recidiv på 2.6 år. 12 patienter (37.5%) avled till följd av sin tumorsjukdom. I tio fall (31.2%) erhöll patienten postoperativ behandling i form av kemoterapi, strålbehandling eller en kombination av båda pga tumörruptur eller makroskopisk spridning utanför ovariet. Nio patienter drabbades trots detta av recidiv. Författarna förtydligar att materialet är för litet för att dra några entydiga slutsatser om vilken typ av efterbehandling som är att rekommendera och för vilka patienter. Möjligen kan typ av sarkomatös komponent styra val av postoperativ behandling där endometriestromasarkom-liknande tumörer eventuellt kan behandlas med hormonell terapi och strålbehandling medan kemoterapi kan vara aktuellt för fibrosarkom-liknande tumörer (Eichhorn et al. 2002).

## 10.5 Mesonefrisk adnextumör

Mesonefrisk adnextumör (Female adnexal tumor of probable Wolffian origin, FATWO) är en indolent och lågmalign tumör med drygt 70 fall beskrivna i litteraturen. Tumören anses utvecklas från rester av mesonefrisk vävnad (Wolffska gången) och är oftast lokaliserad till ligamentum latum. Endast enstaka fall av spridd sjukdom eller recidiv har beskrivits. Någon rekommendation kring ytterligare behandling utöver kirurgi finns i dagsläget inte (Kahyaoglu et al. 2012).

## 10.6 Carcinosarkom

Carcinosarkom (malignant mixed mesodermal tumors/malignant mixed müllerian tumor) är en ovanlig ovarialtumör som består av en malign epitelial och en sarkomatös komponent. Carcinosarkom klassas och behandlas som epitelial ovarialcancer. Patogenesen är oklar och olika teorier om en cancerutveckling från en gemensam stamcell alternativt två synkrona tumörkloner, en epitelial och en mesenkymal, som bildar en tumör har förts fram (del Carmen et al. 2012).

Prognosen vid carcinosarkom är generellt sätt sämre än för seropapillär ovarialcancer med en femårsöverlevnad på mellan 7-20% vid avancerad sjukdom (Rauh-Hain et al. 2011). Ett knappt tiotal små studier visar att radikal kirurgi enligt principerna för epitelial ovarialcancer är associerad med förlängd överlevnad. Vidare finns små, oftast retrospektiva, studier beträffande adjuvant kemoterapi som visar på en överlevnadsvinst vid behandling med platinumbaserad kemoterapi (del Carmen et al. 2012).

Behandlingsrekommendationerna skiljer sig inte med avseende på kirurgi och kemoterapi från epitelial ovarialcancer. Däremot rekommenderas inte fertilitetsbevarande kirurgi oavsett ålder eller tumörstadium.

## 11. TUMÖRUTVÄRDERING

Klinisk undersökning inklusive gynekologisk undersökning, bedömning av performance status enligt ECOG, tumörmarkörer, bild-och funktionsdiagnostik samt biverkningsrapportering utgör grundstommen vid utvärdering av antitumoralbehandling. Dessa undersökningar utförs vanligen före start av behandling, efter tre cykler och vid avslutande av planerad behandling. Se även kapitlet om Tumörmarkörer.

Vid adjuvant kemoterapi av tidigt stadium räcker det med undersökningar före start av behandling och i samband med avslutande av behandling. Biverkninguppföljning bör dock ske inför varje cykel.

Mätning av förändringar i tumörbördan är viktigt för att kliniskt kunna utvärdera effekten av antitumoral behandling, både avseende minskning av tumörstorlek (objektiv respons) och sjukdomsprogress. I regel används DT thorax och buk som underlag för tumörutvärdering av respons. DT thorax och buk bör därför ha utförts före start av antitumoral behandling. Enligt RECIST version 1.1 kategoriseras tumörlesioner/lymfkörtlar som mätbara eller icke-mätbara. Summan av alla diametrar av de mätbara lesionerna beräknas och denna summa används som referensvärde. Definition av responskriterier enligt RECIST 1.1, se Nationellt vårdprogram Äggstockscancer.

Patientskattad biverkningsrapportering rekommenderas och även användandet av CTC (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03, se webadress nedan.

[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

## 12. UPPFÖLJNING OCH HRT

### Rekommendationer

- Klinisk kontroll med gynekologisk undersökning och gynekologiskt ultraljud var tredje till fjärde månad under de första två åren.
- Klinisk kontroll med gynekologisk undersökning och gynekologiskt ultraljud var sjätte månad år tre till fem.
- Patienter med granulosa-cellstumörer bör kontrolleras enligt ovan i upp till tio år. Utöver kliniska kontroller bör dessa patienter även kontrolleras med tumörmarkörer (Inhibin och AMH) i samband med återbesök.
- Patienter som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi bör kontrolleras enligt ovan och därefter var sjätte månad fram till kompletterande kirurgi efter avslutat barnafödande.
- Hos patienter med förhöjda tumörmarkörer i samband med diagnos och eller behandling skall dessa kontrolleras inför varje återbesök.

Även om den initiala handläggningen och behandlingen av germinalcellstumörer och gonadala könssträngs- och stromacellstumörer (SCST) är likartade, skiljer sig recidivmönstret åt mellan tumörgrupperna. Recidiv av germinalcellstumörer kommer oftast inom två år efter diagnos medan recidiv av SCST kommer i genomsnitt efter fyra till sex år, och undantagsvis ännu senare (Koulouris et al. 2009).

Utöver kliniska riktlinjer från European Society for Medical Oncology (ESMO) finns för oss inga kända studier som belyser frågan om *hur* patienter med germinalcellstumörer eller SCST bör följas upp. I ESMO:s riktlinjer rekommenderas kliniska kontroller med gynekologisk undersökning och kontroll av tumörmarkörer var tredje månad under de första två åren och därefter var sjätte månad under de kommande tre åren. Gynekologiskt ultraljud rekommenderas var sjätte månad och ytterligare radiologiska undersökningar bör utföras vid symtom (Colombo et al. 2012). Dessa europeiska riktlinjer överensstämmer med de nationella amerikanska riktlinjer som finns publicerat.

Ett flertal mindre studier adresserar frågan om adjuvant kemoterapi kontra endast noggrann uppföljning hos patienter med germinalcellstumörer i tidiga stadier, men utan att i detalj diskutera hur patienterna bör följas upp (Gershenson 2007). För närvarande pågår en diskussion mellan olika forskningsorganisationer om en internationell multicenterstudie som bl a ska studera uppföljning av denna patientgrupp (Gershenson 2012). Patterson och medarbetare har i en artikel från 2007 studerat utfallet för de patienter med germinalcellstumörer stadium IA som ej erhållit adjuvant behandling och som följt det uppföljningsprogram som är rutin vid två engelska storsjukhus, Mount Vernon Cancer Center och Charing Cross Hospital. Programmet innehåller täta (initialt månatliga) kliniska kontroller och vidare täta (initialt varannan vecka) kontroller av tumörmarkörer i upp till tio år. För de 31 patienter som följt programmet var den sjukdomsspecifika överlevnaden 93 % med en median uppföljningstid på sex år (Patterson et al. 2007).

Sammanfattningsvis kan vi konstatera att det vetenskapliga underlaget för hur patienter med germinalcellstumörer och SCST bör följas upp är begränsat. I de studier och riktlinjer som vi tagit del av görs ingen åtskillnad mellan patienter som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi eller radikal kirurgi, och huruvida detta bör påverka uppföljningsrutinen. Då SCST till sin natur är mer långsamt växande och recidiverar senare förefaller det rimligt att uppföljningen av dessa patienter sker över en längre tid. Givet att det rör sig om sällsynta tumörgrupper, med olika karaktäristika, är det mindre sannolikt att vi inom en snar framtid kommer ha en större vetenskaplig tyngd i våra rekommendationer.

## **Hormonsubstitution (HRT) efter avslutad primärbehandling**

### **Rekommendationer**

- En klar majoritet av patienterna som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi och cisplatinbaserad kemoterapi kommer att återfå regelbunda menstruationer och kommer inte att behöva hormonsubstitution.
- Patienter i iatrogen menopaus kan erbjudas hormonsubstitution i enlighet med rekommendationerna för epitelial ovarialcancer. Hos kvinnor med kvarvarande uterus rekommenderas kombinationsbehandling.
- För patienter med granulosa-cellstumör bör hormonsubstitution endast erbjudas efter noggrant övervägande. För dessa kvinnor rekommenderas kombinationsbehandling.

En klar majoritet av alla patienter med germinalcellstumörer som genomgått fertilitetsbevarande kirurgi och efterföljande cisplatinbaserad kemoterapi kommer att återfå regelbundna menstruationer som tecken på bevarad ovariell funktion (Gershenson et al. 2007).

Det finns inga studier avseende germinalcellstumörer och SCST och hormonsubstitution. I genomgången litteratur rekommenderas generellt att patienter i iatrogen menopaus bör erbjudas hormonsubstitution. Somliga författare menar dock att patienter med granulosa-cellstumörer bör undantas på grund av tumörernas endokrina natur medan andra hävdar motsatsen. (Singh et al. 2010, .Geetha et al. 2010)



## 13. UTREDNING AV ÅTERFALL

- Tumörmarkörer som varit förhöjda vid primär diagnos bör tas.
- DT thorax och buk bör utföras för att kartlägga tumörutbredning inför behandlingsbeslut
- Inför ställningstagande om recidivkirurgi rekommenderas PET-CT i analogi med epitelial ovarialcancer
- Laparoskopisk kartläggning kan vara värdefull för histopatologisk diagnostik och kartläggning av tumörutbredning inför MDK och behandlingsbeslut. Man kan generöst överväga kirurgisk exploration.

Återfallsbehandling se respektive kapitel om Behandling.

## 14. EGENVÅRD, OMVÅRDNAD, REHABILITERING

För omvårdnad, understödjande vård, psykosocialt omhändertagande, rehabilitering samt palliativ vård hänvisas till Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2012.

Icke-epitelial ovarialcancer drabbar i regel unga kvinnor. Ung Cancer är en ideell organisation för unga vuxna cancerdrabbade mellan 16-30 år. De arbetar för att förbättra unga vuxna cancerdrabbades levnadssituation och för att skapa bästa möjliga förutsättningar både under och efter deras sjukdomstid. Gynsam är Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorganisation. Inom Gynsam finns Nyck - Nätverket för Yngre Cancerdiagnostiserade Kvinnor, se nedan.

### **Ung cancer**

Ung Cancer grundades november 2010 för att stötta unga cancerdrabbade genom besked, sjukdom, vård och i sitt fortsatta liv. Bakgrunden till att organisationen grundades var att det identifierades ett behov av mötesplatser, information och en debatt rörande unga vuxna cancerdrabbades situation. Ung Cancer är de unga vuxna cancerdrabbades röst mot så väl vården som politiken. Organisationen arbetar för unga cancerdrabbade och anhöriga genom att skapa mötesplatser för att de ska träffa andra i liknande situation, både på internet och i verkliga livet. Medlemsträffar ordnas kontinuerligt i Göteborg, Stockholm, Kalmar, Linköping, Umeå, Halmstad och Malmö. Målsättningen är att erbjuda medlemsträffar och andra aktiviteter på alla platser i Sverige där det behövs. Genom Ung Cancer Anhörig får unga vuxna anhöriga mellan 16-30 år möjlighet att komma i kontakt med andra anhöriga och vara med på anhörigträffar. Anhörigträffarna anordnas i Malmö, Göteborg och Stockholm. Ung Cancer erbjuder även sina medlemmar föreläsningar, temakvällar och större evenemang.

Ung Cancer vill att unga vuxna med cancer blir sedda som en egen patientgrupp, på samma sätt som barn blir det. Unga som drabbas av cancer är extra utsatta. Utöver den psykiska och sociala utsattheten, saknar ofta unga ordnad ekonomi, fast jobb eller egen bostad. Organisationen arbetar för att göra det möjligt för unga vuxna med cancer att vårdas tillsammans på avdelningar, eller i alla fall rum, anpassade för unga vuxna.

Vårdpersonal kan tipsa unga vuxna med cancer om organisationen, och representanter från Ung Cancer kommer också gärna ut till avdelningarna för att prata med antingen vårdpersonal eller de drabbade. Ung Cancer fungerar även som ett påverkansorgan dit beslutsfattare kan vända sig vid frågor angående unga vuxna med cancer

Cancervarden nr 1 2012  
<http://www.ungcancer.se>

## **Gynsam**

Gynsam är en ideell organisation som är religiöst och politiskt obunden. Syftet är att stödja kvinnor med gynekologisk cancer och deras anhöriga. Genom att påverka politiker, beslutsfattare och den allmänna opinionen arbetar Gynsam för...

- att gemensamma riktlinjer och en gemensam vårdplan antas för hela Sverige
- att alla, oavsett var man bor, skall ha tillgång till det senaste och bästa inom gyncancervården
- att förebyggande hälsokontroller utvecklas och utförs
- att alla skall erbjudas rehabilitering

## **Medlemsföreningar**

Gynsam består idag av åtta medlemsföreningar. Det finns också ett antal direktmedlemmar. De kanske inte har någon förening i sin närhet eller inte vill tillhöra en förening där de bor. Gynsam arbetar för att inom en snar framtid bilda fler föreningar. Genom att bli många föreningar och medlemmar har Gynsam större möjligheter att påverka i frågor av stor vikt för kvinnor med gynekologisk cancer.

Gyn cancerföreningarnas uppgift är främst att vara ett stöd för kvinnor med gynekologisk cancer och deras anhöriga. Genom att föreningarna arrangerar medlemsmöten och aktiviteter som föreläsningar kan medlemmarna träffas, lära känna varandra och stödja varandra. Föreningarna erbjuder hjälp genom särskilt utbildade stödpersoner.

Gynsam som samlad patientorganisation är det påtryckande organet som kan verka som remissinstans. Gynsam har informationsansvar och ansvaret att sprida kunskap inom gyn cancerområdet. Gynsam utbildar gyn cancerföreningarnas stödpersoner.

## **Stödpersoners verksamhet**

Det är känslomässigt svårt att drabbas av cancer. Sjukvården upplevs ofta fokusera på kroppen och ha lite tid över till själsliga frågor. Därför kan du genom Gynsam nå 15 stödpersoner som finns fördelade över landet och inom medlemsföreningarna. Dessa har genomgått en utbildning som följer Gynsams regler och utbildningskrav för stödpersoners verksamhet.

En stödperson...

- har själv haft gynekologisk cancer
- vet genom egen erfarenhet hur viktigt det är att ha någon att tala med om sin situation
- har tid att lyssna
- har moralisk tystnadsplikt
- är utbildad för sin uppgift
- är ett komplement till sjukvården
- hänvisar till sjukvårdspersonal i medicinska frågor
- träffas på sina hemtelefoner eller via Gynsam

## **NYCK - Nätverket för Yngre Cancerdiagnostiserade Kvinnor**

Välkommen att delta i Gynsams sociala nätverk för dig som har, eller har haft, cancer i unga år.

I vårt diskussionsforum NYCK på intranätet kan du ventilera frågor som har uppstått, eller helt enkelt komma i kontakt med någon annan i liknande situation. Nätverket är främst verksamt genom NYCK-forumet. Tanken är att kontakterna vi får genom forumet ska leda till spontana aktiviteter. Du behöver inte vara medlem i Gynsam eller någon av de lokala gyn cancerföreningarna för att få tillgång till nätverkets diskussionsforum. Du bestämmer själv hur du är med; sporadiskt eller regelbundet, under en kort period eller mer långvarigt. Du bestämmer också själv hur mycket du vill berätta om dig själv och dina erfarenheter.

För NYCK kvinnorna arrangerar Gynsam ”Kom igång” helger.

Vid frågor är du välkommen att kontakta Gynsam, på [info@gynsam.se](mailto:info@gynsam.se)

### **Gynsamposten**

Gynsam ger ut Gynsam posten som utkommer med fyra nummer per år.

# 15.FERTILITET, GRAVIDITET OCH OVARIALCANCER

## **Fertilitetsbevarande kirurgi**

Se tidigare kapitel.

## **Fertilitet efter kemoterapi**

### **Faktaruta.**

- Risken för permanent ovariell insufficiens och infertilitet efter kemoterapi ökar med åldern. Risken börjar öka från 30-års ålder och är stor hos kvinnor över 40 år, särskilt efter behandling med klassiska alkylare.
- Unga kvinnor <30 år, som får platina-baserad kemoterapi får vanligen temporär amenorré.
- Ovarialfunktion, regelbundna menstruationer och fertilitet återkommer hos de flesta i denna åldersgrupp men menstruationer garanterar inte ägglossningar.
- Många av dessa kvinnor kan bli gravida utan assistans eller med ovariell stimulering/IVF.
- Profylax mot ovariell insufficiens med ovulationshämmande p-piller av kombinationstyp eller gonadotropin-stimulerande GnRH-agonister kan ges men värdet av sådan är inte bevisat.
- Antikonception rekommenderas under och i 6-12 månader efter avslutad kemoterapi.
- Nedfrysning av befruktade ägg/embryon ger störst chans till senare graviditet och är den etablerade fertilitetsbevarande tekniken. Numera innebär ingreppet ingen påtaglig fördröjning av cancerterapiens början, det kan röra sig om 1-2 veckor.
- Nya fertilitetsbevarande tekniker är i snabb utveckling. Det öppnar nya möjligheter i samband med cancerdiagnos. Vid behov kan kvinnan remitteras till fertilitetsenhet för samtal.

För mer detaljerad text hänvisas till Nationellt vårdprogram Äggstockscancer 2012.

## 16. KVALITETSREGISTER, INDIKATORER

De nationella kvalitetsindikatorer som föreslås ska stödja kvalitetsjämförelser, säkerhets- och förbättringsarbete samt forskning och utveckling. Indikatorerna bör avspegla de sex perspektiv som ryms inom begreppet god vård, det vill säga vården skall vara kunskapsbaserad och ändamålsenlig, säker, patientfokuserad, effektiv, jämlik och ges i rimlig tid. För övrigt hänvisas till Nationella Vårdprogrammet för Äggstockscancer 2012.

Svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi består av olika delregister för olika gynekologiska cancersjukdomar. Det första delregistret, som omfattar ovarial-, tubar- peritonealcancer och cancer abdominis inkluderar även borderlinetumörer, och startade med prospektiv registrering 2009-01-01. Alla regioner deltar i registreringen. Dokumentation inklusive styrdokument och blanketter finns på [www.incanet.se](http://www.incanet.se). Registret är uppbyggt på INCA-plattformen.

När ett nytt fall av ovarialcancer anmäls i INCA via webben ([www.incanet.se](http://www.incanet.se)) tas informationen omhand av en monitor på RCC som identifierar och kontrollerar data och därefter kopplar till en post i Cancerregistret. Om data saknas eller är felaktiga skickas uppgifterna tillbaka till respektive rapportör för komplettering. Rapportören är den gynekolog som utför den tumörkirurgiska operationen samt den gynonkolog som handlägger patienten. Sekreterarhjälp med cancerregistrering och uppföljning i INCA organiseras lokalt.

Via INCA-systemet görs täckningskontroll gentemot cancerregistret. Dataanalyser sker i samråd med statistisk expertis i första hand från Regionalt cancercentrum väst. Användare kan se aidentifierade data för landet och identifierade data för den egna enheten.

### **Det finns 5 blanketter i ovarialcancerregistret i INCA:**

- Anmälningsblankett (cancerregistreringsblankett)
- Kirurgibblankett
- Onkologisk behandlingsblankett
- Recidivbehandlingsblankett
- Uppföljningsblankett

### **Rapportering sker enligt följande:**

- Ovarialcancerfall anmäls direkt till INCA via webben på [www.incanet.se](http://www.incanet.se)

Vårdprogramgruppen för äggstockscancer har ett nära samarbete med styrgruppen för det svenska kvalitetsregistret för gynekologisk onkologi. Registret innehåller ännu inga patientrapporterande symtom och tillfredsställelse mätningar vilket är önskvärt att implementera inom de närmaste åren.

## 17. UNDERLAG FÖR NIVÅSTRUKTURERING

Mot bakgrund av att de olika diagnoserna inom gruppen icke-epiteliala ovarialtumörer är ovanliga till mycket ovanliga finns behov av en nationell referensgrupp och möjlighet till gemensam presentation och diskussion på multidisciplinär konferens genom till exempel videokonferenser.

## 18. REFERENSER

Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, Soslow R, Sabbatini P, Sonoda Y, Barakat RR, Chi DS. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct;103(1):31-4.

Alhilli MM, Long HJ, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN. Aromatase inhibitors in the treatment of recurrent ovarian granulosa cell tumors: brief report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012 Jan;38(1):340-4.

Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K et al. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urology* 2011;60(2): 304-319.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG. Committee opinion: number 278, November 2002. Avoiding inappropriate clinical decisions based on false-positive human chorionic gonadotropin test results. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:1057-1059.

André F, Fizazi K, Culine S, Droz J, Taupin P, Lhommé C et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000; 36(11): 1389-1394.

Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;20 (3):158-63.

Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, Cushing B, London W, Schlatter M, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an intergroup study. *J Pediatr Surg.* 2004;39(3):424-9.

Björkholm E, Silfverswärd C. Granulosa- and theca-cell tumors. Incidence and occurrence of second primary tumors. *Acta Radiol Oncol.* 1980;19(3):161-7.

Björkholm E, Lundell M, Gyftodimos A, Silfverswärd C. Dysgerminoma. The Radiumhemmet series 1927–1984. *Cancer* 1990; 44: 65–68.

Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997; 64:64-69.

Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantù MG, Mangioni C. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol.* 1994;84(4): 598-604.

Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Ramondetta LM, Burke TW, Munsell MF, et al. The activity of taxanes compared with bleomycin, etoposide, and cisplatin in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2005;97:489-96.



- Brown J, Sood AK, Deavers MT, Milojevic L, Gershenson DM. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: Can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol.* 2009;113(1):86-90.
- Cao D, Guo S, Allan RW, Molberg KH, Peng Y. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:894-904.
- Chan JK, Zhang M, Kaleb V, Loizzi V, Benjamin J, Vasilev S, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary—a multivariate analysis. *Gynecol Oncol.* 2005 Jan;96(1):204-9.
- Chiun Chei L, Zhi Rong Q, Hung C, et al. Expression of adhesion molecules and Ki-67 in female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO): Report of two cases and review of the literature. *APMIS*, June 2004; 112(6):390-398.
- Cole LA, Sutton JM. HCG tests in the management of gestational trophoblastic diseases: *Clin Obstet Gynecol* 2003; 46: 523-540.
- Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guideline Working group. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Suppl 4): iv24-iv26.
- Colombo N, Peiretti M, Castiglione M. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012; 23 (Suppl 7): vii20-26.
- Culine S, Kattan J, Lhomme C, Duvillard P, Michel G, Castaigne D et al. A phase II study of high-dose cisplatin, vinblastine, bleomycin, and etoposide (PVeBV regimen) in malignant nondysgerminomatous germ-cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1994;54(1): 47-53.
- Culine S, Lhomme C, Kattan J, Michel G, Duvillard P, Droz JP. Cisplatin-based chemotherapy in the management of germ cell tumors of the ovary: The Institut Gustave Roussy Experience. *Gynecol Oncol.* 1997;64(1): 160-165.
- Culine S and Droz JP. Comparative tolerability of chemotherapy regimens for germ cell cancer. *Drug Saf.* 2000;22(5): 373-388.
- Cushing B, Giller R, Cullen JW, Marina NM, Lauer SJ, Olson TA et al. Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882. *J Clin Oncol* 2004; 22(13): 2691-2700.
- Dark GG, Bower M, Newlands ES, Paradinas F, Rustin GJ. Surveillance policy for stage I ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1997;15(2): 620-624.

del Carmen M, Birrer M, Schorge J. Carcinosarcoma of the ovary: A review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):271-277.

Dhillon VS, Shahid M, Husain SA. CpG methylation of the FHIT, FANCF, cyclin-D2, BRCA2 and RUNX3 genes in Granulosa cell tumors (GCTs) of ovarian origin. *Mol Cancer*. 2004;3:33.

Dimopoulos MA, Papadopoulou M, Andreopoulou E, Papadimitriou C, Pavlidis N, Aravantinos G et al. Favorable outcome of ovarian germ cell malignancies treated with cisplatin or carboplatin-based chemotherapy: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1998;70(1): 70-74.

Eichhorn J, Young R, Clement P, Scully R. Mesodermal (müllerian) adenosarcoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 40 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(10):1243-1258.

Erhan Y, Toprak AS, Özdemir N, Tiras B. Gonadoblastom and fertility. *J Clin Pathol* 1992; 45:828-829.

Fotopoulou C, Savvatis K, Braicu EI, Brink-Spalink V, Darb-Esfahani S, Lichtenegger W, Sehoul J. Adult granulosa cell tumors of the ovary: tumor dissemination pattern at primary and recurrent situation, surgical outcome. *Gynecol Oncol*. 2010;119(2):285-90.

Fox H. Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:1-4.

Geerts I, Vergote I, Neven P and Billen J. The role of inhibins B and antimüllerian hormone for diagnosis and follow-up for granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19:847-55.

Geetha P, Nair K. Granulosa cell tumours of the ovary. *Austral & New Zealand J Obstet Gynecol*. 2010;50(3):216-220.

Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1990;8(4):715-720.

Gershenson D. Management of Ovarian Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2007;25 (20): 2938-2943.

Gershenson D, Miller A, Champion V, Monahan P, Zhao Q, Cella D, Williams S. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25 (19):2792-2797.

Gershenson DM. Current advances in the management of malignant germ cell and sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012;125(3):515-7.

- Gui T, Cao D, Shen K, Yang J, Zhang Y, Yu Q, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):384-9.
- Gustafson ML, Lee MM, Scully RE, Moncure AC, Hirakawa T, Goodman A et al. Müllerian inhibiting substance as a marker for ovarian sex-cord tumor. *N Engl J Med*. 1992; 326:466-471.
- Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, Quinn M, Rustin GJ, Ledermann JA et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type - analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIIG study. *Gynecol Oncol*. 2006;100(2):233-238.
- Hauspy J, Beiner ME, Harley I, Rosen B, Murphy J, Chapman W, et al. Role of adjuvant radiotherapy in granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(3):770-4.
- Hayes MC, Scully RE. Ovarian steroid cell tumor (not otherwise specified): a clinicopathological analysis of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 1987;11:835-845.
- Heifetz SA, Cushing B, Giller R, Shuster JJ, Stolar CJ, Vinocur CD, Hawkins EP. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol* 1998;22; 1115-1124.
- Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Benedet JL, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> Annual report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95 Suppl 1: S161-S192.
- Hirano K, Domar UM, Yamamoto H, Brehmer-Andersson EE, Wahren BE, Stigbrand TI. Levels of alkaline phosphatase isozymes in human seminoma tissue. *Cancer Res* 1987;47: 2543-2546.
- Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;72:131-7.
- Ioffe OB, Simsir A, Silverberg. Pathology. In: Berek JS, Hacker NF, eds. *Practical Gynecologic Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005: 163-242.
- Irving JA, Alkushi A, Young RH, Clement PB. Cellular fibroma of the ovary: A study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2006;30:929
- Ishikura H, Scully RE. Hepatoid carcinoma of the ovary: a newly described tumor. *Cancer* 1987;60:2775-84
- Ismail AA. Interference from endogenous antibodies in automated immunoassays: what laboratorians need to know. *J Clin Pathol* 2009; 62: 673-678.

Jobling T, Mamers P, Healy DL, MacLachlan V, Burger HG, Quinn M, et al. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1994; 55:285-289.

Kawai K, and Akaza H. Current status of chemotherapy in risk-adapted management for metastatic testicular germ cell cancer." *Cancer Science* 2010;101(1): 22-28.

Kahyaoglu S, Kahyaoglu I, Sirvan L, Sengul I, Timur H, Mollamahmutoglu L. Female Adnexial Tumor of Probable Wolffian Origin (FATWO) without Ki-67 Expression Reflecting Low Malignant Potential in a 55-Year-Old Woman. *Eurasian J Med.* 2012;44(3):172-175.

Koshida K, Stigbrand T, Munck-Wikland E, Hisazumi H, Wahren B. Analysis of serum placental alkaline phosphatase activity in testicular cancer and cigarette smokers. *Urol Res.* 1990; 18: 169-173.

Koulouris C, Penson RT. Ovarian stromal and germ cell tumors. *Semin Oncol.* 2009;36(2):126-136.

Kumar S, Shah JP, Bryant CS, Imudia AN, Cote ML, Ali-Fehmi R, et al. The prevalence and prognostic impact of lymph node metastasis in malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):125-32.

Lappöhn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989; 321:790-793.

La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 603-610.

Lane AH, Lee MM, Fuller AF Jr, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1999; 73:51-55.

Lauszus FF, Petersen AC, Greisen J, Jakobsen A. Granulosa cell tumor of the ovary: a population-based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol.* 2001;81(3):456-460.

Lee IH, Choi CH, Hong DG, Song JY, Kim YJ, Kim KT, et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary: a multicenter retrospective study. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):188-195.

Lindboe C. Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *APMIS.* 2007;115(2):169-176.

Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et al. Detection of minimal levels of serum anti-müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:540-544.

Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF. Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000;89:391–8.

Lu KH and Gershenson DM. Update on the management of ovarian germ cell tumors. *J Reprod Med.* 2005;50(6): 417-425.

Mahdi H, Swensen RE, Hanna R, Kumar S, Ali-Fehmi R, Semaan A, et al. Prognostic impact of lymphadenectomy in clinically early stage malignant germ cell tumour of the ovary. *Br J Cancer* 2011;105: 493 – 497.

Manchana T, Ittiwut C, Mutirangura A, Kavanagh JJ. Targeted therapies for rare gynaecological cancers. *Lancet Oncology* 2010;11(7): 685-693.

Mangili G, Scarfone G, Gadducci A, Sigismondi C, Ferrandina G, Scibilia G et al. Is adjuvant chemotherapy indicated in stage I pure immature ovarian teratoma (IT)? A multicentre Italian trial in ovarian cancer (MITO-9). *Gynecol Oncol* 2010;119(1): 48-52.

Mangili G, Sigismondi C, Lorusso D, Cormio G, Scollo P, Viganò R et al. Is surgical restaging indicated in apparent stage IA pure ovarian dysgerminoma? The MITO group retrospective experience. *Gynecol Oncol* 2011;121(2): 280-284.

Mangili G, Sigismondi C, Gadducci A, Cormio G, Scollo P, Tateo S, et al. Outcome and risk factors for recurrence in malignant ovarian germ cell tumors: a MITO-9 retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(8):1414-21.

Mann JR, Raafat F, Robinson K, Imeson J, Gornall P, Sokal M et al. The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18(22): 3809-3818.

Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(25): 4142-4149.

Mayr D, Kaltz-Wittmer C, Arbogast S, Amann G, Aust DE, Diebold J. Characteristic pattern of genetic aberrations in ovarian granulosa cell tumors. *Mod Pathol.* 2002;15(9):951-957.

McCluggage WG, Oliva E, Connolly LE, Young RH. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:330-336.

Mom CH, Engelen MJ, Willemse PH, Gietema JA, ten Hoor KA, de Vries EG, van der Zee AG. Granulosa cell tumors of the ovary: the clinical value of serum inhibin A and B levels in a large single center cohort. *Gynecol Oncol.* 2007;105:365-372.

Murugaesu N, Schmid P, Dancey G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, et al. Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4862-4866.

Olofsson SE, Tandstad T, Jerkeman M, Dahl O, Ståhl O, Klepp O, et al. Population-based study of treatment guided by tumor marker decline in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumor: A report from the Swedish-Norwegian testicular cancer group. *J Clin Oncol*: 2011;29:2032-2039.

Owens GE, Keri RA, Nilson JH. Ovulatory surges of human CG prevent hormone-induced granulosa cell tumor formation leading to the identification of tumor-associated changes in the transcriptome. *Mol Endocrinol*. 2002;16(6):1230-1242.

Park JY, Jin KL, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, et al. Surgical staging and adjuvant chemotherapy in the management of patients with adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2012;125(1):80-86.

Pauniahho SL, Salonen J, Helminen M, Vettenranta K, Heikinheimo M, Heikinheimo O. The incidences of malignant gonadal and extragonadal germ cell tumors in males and females: a population-based study covering over 40 years in Finland. *Cancer Causes Control*. 2012;23(12):1921-1927.

Patterson D, Murugaesu N, Holden L, Seckl M, Rustin G. A review of the close surveillance policy for stage I female germ cell tumors of the ovary and other sites. *Inter J Gynecol Cancer* 2008;18 (1): 43-50.

Pectasides D, Pectasides E, Psyri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treatment Reviews* 2008;34:1-12.

Petraglia F, Luisi S, Pautier P, Sabourin JC, Rey R, Lhomme C, Bidart JM. Inhibin B is the major form of inhibin/activin family secreted by granulosa cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1029-1032.

Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum Anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2006; 91: 941-945.

Raspagliesi F, Martinelli F, Grijuela B, Guadalupi V. Third-line chemotherapy with tyrosine kinase inhibitor (imatinib mesylate) in recurrent ovarian granulosa cell tumor: case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(12):1864–1867.

Ray-Coquard I, Weber B, Lotz JP, Tournigand C, Provencal J, Mayeur D et al. Management of rare ovarian cancers: the experience of the French website observatory for rare malignant tumours of the ovaries by the GINECO group; interim analysis of the first 100 patients. *Gynecol Oncol* 2010;119:53-59.

Reed N, Millan R, Verheijen R, Castiglione M. The ESMO guideline working group. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Suppl5): v31-v36.

- Rey RA, Lhommé C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, Bidart JM. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: comparative study with alpha-inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:958-965.
- Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of germ cell tumours and sex-cord stromal tumours. *Histopathology* 2013;62(1):71-88.
- Rauh-Hain JA, Growdon WB, Rodriguez N, Goodman AK, Boruta DM 2nd, Schorge JO et al. Carcinosarcoma of the ovary: A case-control study. *Gynecol Oncol.* 2011;121(3):477-481.
- Rekhi B, Deodhar KK, Maheshwari A, Menon S, Kerkar R, Bajpai J, et al. Clinicopathological spectrum of 19 adenosarcomas of female genital tract, including uncommon clinical associations and immunohistochemical profile, reviewed at a single institution. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(3):326-332.
- Robertson DM, Cahir N, Burger HG, Mamers P, McCloud PI, Pettersson K, McGuckin M. Combined inhibin and CA 125 assays in the detection of ovarian cancer. *Clin Chem.* 1999; 45:651-658.
- Rotmensch S, Cole LA. False diagnosis and needless therapy of presumed malignant disease in women with false-positive human chorionic gonadotropin concentrations. *Lancet* 2000; 355:712-715.
- Schmidt M, Kammerer U, Segerer S, Cramer A, Kohrenhagen N, Dietl J, et al. Glucose metabolism and angiogenesis in granulosa cell tumors of the ovary: activation of Akt, expression of M2PK, TKTL1 and VEGF. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;139:72–8.
- Schultz KA, Pacheco MC, Yang J, Williams GM, Messinger Y, Hill DA, Dehner LP, Priest JR. Ovarian sex cord-stromal tumors, pleuropulmonary blastoma and DICER1 mutations: A report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug;122(2):246-50.
- Seidman JD. Unclassified ovarian gonadal stromal tumour. A clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 1996;20(6):699-706.
- Shah SP, Kobel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med.* 2009;360(26):2719-29.
- Shakuntala P, Uma Devi K, Shobha K, Bafna U, Geetashree M. Pure large cell neuroendocrine carcinoma of ovary: a rare clinical entity and review of literature. *Case Rep Oncol Med.* 2012;2012:120727.
- Shakuntala P, Umadevi K, Usha A, Abhilasha N, Bafna U. Primary ovarian adenosarcoma with elevated Ca-125 levels and normal ascitic fluid cytology: a case report and review of literature. *Ecancermedalscience.* 2012;6:284.

- Sigismondi C, Gadducci A, Lorusso D, Candiani M, Breda E, Raspagliesi F, et al. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. a retrospective MITO study. *Gynecol Oncol*. 2012 Jun;125(3):673-6.
- Singh P, Oehler M. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010;65 (3):190-197.
- Stenman UH. Testicular cancer: The perfect paradigm for marker combinations. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 181-188.
- Socialstyrelsen. Cancer incidence in Sweden 2011. Publicerad [www.socialstyrelsen.se](http://www.socialstyrelsen.se) december 2012.
- Suzuki N, Kameyama K, Hirao T, Susumu N, Mukai M, Aoki D. A case of pulmonary type of ovarian small cell carcinoma. *J Obstet & Gynaecol Res*. 2007;33(2):203-206.
- Taira Y, Hirakawa M, Nagayama C, Ikemiyagi K, Touma T, Tokashiki M. Successful treatment of adult-type granulosa cell tumor of the ovary by palliative radiotherapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(2):461-5.
- Tao X, Sood AK, Deavers MT, Schmeler KM, Nick AM, Coleman RL, et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):431-436.
- Tavassoli FA, Devilee P, eds. World Health Organization classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2003. ISBN 92-832-2412-4.
- Thrall MM, Paley P, Pizer E, Garcia R, Goff BA. Patterns of spread and recurrence of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):242-5.
- Travis LB, Andersson M, Gospodarowicz M, van Leeuwen FE, Bergfeldt K, Lynch CF et al. Treatment-associated leukemia following testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(14):1165-1171.
- Tsolakidis D, Papanikolaou A, Ktenidis K, Pervana S. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type with enlarged paraaortic lymph node masses: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012;33(3):312-315.
- Tsuji T, Togami S, Shintomo N, Fukamachi N, Douchi T, Taguchi S. Ovarian large cell neuroendocrine carcinoma. *J Obstet & Gyn Res*. 2008;34(4pt2):726-730.
- Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993;341(8851):986-988.
- Williams SD, Gershenson DM, Horowitz CJ, Scully RE. Ovarian germcell tumours . In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of Gynecologic Oncology. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers, 1997: 987–1001.



Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. *Sem Oncol* 1998;25(3):407-413.

Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors. A trial of the Gynecologic Oncology Group. *Annals Intern Med.* 1989;111(1): 22-27.

Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 1999;73(1):35-41.

Woopen H, Sehouli J, Pietzner K, Darb-Esfahani S, Braicu E, Fotopoulou C. Clinical experience of young patients with small cell ovarian carcinoma of the hypercalcemic type (OSCCHT). *Eur J Obstet & Gyn Reprod Biol.* 2012;165(2):313-317.

Young RH, DudleyAG, Scully RE. Juvenile granulosa cell of the ovary. A clinicopathologic analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575.

Young R, Oliva E, Scully R. Small Cell Carcinoma of the Ovary, Hypercalcemic Type. *Am J Surg Pathol.* 1994;18(11):1102-1116.

Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary--an analysis of 376 women. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):396-400.

Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009;33:354-366.

## 19. FÖRSLAG PÅ FÖRDJUPNINGSLITTERATUR

Berek J, Friedlander M, Hacker N: Germ cell and other non-epithelial ovarian cancers. I: Berek J, Hacker N, eds Practical Gynecologic Oncology 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2010.

Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. J Clin Oncol. 2007 Jul 10;25(20):2944-51.

Crum CP, Nucci MR and Lee KR eds. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology (2<sup>nd</sup> ed), 2011 Elsevier Saunders, ISBN 978-1-4377-0764-9.

Kurman RJ, Ellenson LH and Ronnett BM eds., Blaustein's pathology of the female genital tract (6<sup>th</sup> ed.), 2011 Springer, ISBN 978-1-4419-0488-1.

Nucci MR and Oliva E eds., Gynecologic Pathology, 2009, Churchill Livingstone Elsevier, ISBN 978-0-443-06920-8.

Robboy SJ, Bentley RC, Russel P, Anderson MC, Mutter GL, Prat J eds., Robboy's pathology of the female reproductive tract (2<sup>nd</sup> ed.), 2008 Churchill Livingstone Elsevier, ISBN 978-0-443-07477-6.

SWENOTECA III och IV. Behandling av non-seminomatös testikelcancer. Onkologiskt centrum Lund 1999.

SWENOTECA VIII. Non-seminomatous germ cell tumors (NSGCT). A cancer care program. Swedish & Norwegian testicular cancer group. Regional Tumour Registry Lund, Sweden 2012.

Tavassoli FA, Devilee P (Eds): WHO classification of Tumours, Pathology and Genetics: Tumours of Breast and Female Genital Organs. 2003, IARC, Lyon, ISBN 92-832-2412-4.

Treatment statement for Health professionals. Ovarian germ cell tumors treatment (PDQ). National Cancer Institute <http://imsdd.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000062935>

## 20. RELEVANTA LÄNKAR

Nationella vårdprogrammet för Äggstockscancer 2012

<http://www.cancercentrum.se>

Gynsam-Gyncancerföreningarnas Nationella Samarbetsorganisation

[www.gynsam.se](http://www.gynsam.se)

Ung cancer

<http://www.ungcancer.se>

Vårdguiden

[www.vardguiden.se](http://www.vardguiden.se)

INCA- regionalt cancercentrums plattform för kvalitetsregister

[www.incanet.se](http://www.incanet.se)

# BILAGA 1. ULTRALJUDSDIAGNOSTIK ICKE- EPITELIALA OVARIATUMÖRER

Icke-epiteliala ovarialtumörer är ovanliga och består av en heterogen grupp tumörer med olika histologi och morfologiska karakteristika. Många av tumörerna förekommer oftare hos unga kvinnor med fertilitetsönskemål, vilket ställer stora krav på utredning och behandling. En erfaren ultraljudsspecialist kan med hjälp av "pattern recognition"<sup>1</sup> skilja på benigna och maligna adnexexpansiviteter med en sensitivitet på 90 %, och en specificitet på 94 %, enligt en multicenterstudie inkluderande 3511 patienter<sup>2</sup>. Majoriteten icke-epiteliala ovarial tumörer är solida, oregelbundna och välvaskulariserade och framstår därför som malignitessuspekta. Nedan följer beskrivning för en rad icke-epiteliala tumörer som har karakteristisk ultraljudsmorfologi.

## *Dysgerminom*

Dysgerminom är den vanligaste typen av groddcelltumör. Förekommer ofta hos unga kvinnor, 80 % är yngre än 30 år. Sällsynta hos postmenopausala kvinnor. Bilaterala tumörer ses hos 10-15% av kvinnorna. Tumörerna är solida, lobulerade, välvaskulariserade och ofta stora (10-15 cm) vid diagnos<sup>4</sup>. Se bild 1.



Bild 1. Snabbväxande dysgerminom hos 22 årig gravid kvinna

## *Omogna teratom*

Benigna teratom d.v.s. dermoider är vanligt förekommande. Dermoider kan till exempel innehålla talg, brosk, ben, tänder och hår. Talginnehållande dermoider kastar smutsiga ljusa skuggor liknande de som man ser i gasförande tarm, vilket gör dem svåra att se med ultraljud och lätta att missa om man bara ultraljudsundersöker och inte palperar patienten! Tänder, brosk och ben ses som hyperekogeta strukturer och hår ses som ekogena vita linjer. Vanligen ses inga solida vaskulariserade partier i benigna dermoider. Undantag är om det förekommer thyroideavävnad (Struma Ovarii) eller neurogen vävnad. Vid struma Ovarii ses oftast solid vaskulariserad vävnad i kombination med cystiska strukturer<sup>7</sup>, se bild 2. Det är svårt att utesluta omoget teratom vid förekomst av

solid vävnad, men det tycks förekomma omogna teratom där man med ultraljud inte kunnat detektera solid vävnad. Många gånger kan det dock vara svårt att bedöma teratom eftersom förekomst av talg, brosk hår mm kastar skuggor som försvårar bedömningen<sup>7</sup>



Bild 2. Struma Ovarii



Bild 3. Omoget teratom

#### *Gulesäckstumör*

Ovanlig och högmalign tumör, uppträder ofta hos unga kvinnor (vanligen 10-30 år). Förekommer ibland i samband med graviditet, nästan alla har förhöjt S-AFP. Stora studier saknas som beskriver ultraljudsmorfologin eftersom tumören är ovanlig. Enligt fallbeskrivningar är tumören oftast unilateral, stor (10-20cm), solid, välvaskulariserad och nekros kan förekomma.

#### *Choriocarcinom*

Choriocarcinom kan antingen uppkomma primärt i ovariet utan föregående graviditet eller vara en del i en graviditesrelaterad trofoblaster sjukdom. Eftersom

dessa tumörer producerar hCG uppstår ofta diagnostiska svårigheter - rör det sig om en ektopisk graviditet, en "ektopisk" trofoblast sjukdom en trofoblastsjukdom med metastas till ovariet eller en icke-graviditesrelaterad primär ovarialtumör? Det finns ett flertal fallbeskrivningar publicerade men inga större studier. Choriocarcinom i uterus ses som en resistens i myometiet med dilaterade patologiska blodkärl med lågresistent blodflöde<sup>6</sup>.

#### *Granulosacellstumörer*

Är ofta östrogenproducerade och förekommer hos kvinnor i alla åldrar. I en serie på 23 fall beskrivs tumörerna som; ensidig, solid eller flerrummig solid (många gånger solid med små cystiska hålrum s.k. "Schweizerost", med rikligt blodflöde, oregelbunden ekogenicitet med en medeldiameter på 10 cm<sup>3</sup>.



Bild 4. Granulosacellstumör hos 30 årig kvinna med blödningsrubbningsar och infertilitet

#### *Fibrom – fibrotekom- tekom*

*Fibrom* är den vanligaste benigna könssträngs-stromacellstumören<sup>8</sup>. *Fibrom* är inte östrogenproducerande och uppkommer från de kollagen producerade spolcellerna. *Fibrom* är oftast (95 %) unilaterala, stora tumörer (uppemot 10-15 cm), endast en 1/3 är mindre än 3 cm<sup>8</sup>. *Fibrotekom* är också en benign tumör som uppkommer från stroma cellerna. *Fibrom* och *fibrotekom* har en liknande ultraljudsbild, se bild 5. De är solida runda, ovala eller lätt lobulerade tumörer med regelbuden eller lätt oregelbunden ekogenicitet<sup>9</sup>. Blodflödet är sparsamt till måttligt, tumörerna är "täta" och kastar ofta randiga skuggor (liksom vid myom), cystiska hålrum kan förekomma och är framträdande i en minoritet av fallen<sup>9</sup>. Meigs syndrom, se kapitlet Histopatologi, förekommer i 10 % av fallen, men i hela 40 % av fallen då fibromen är > 10cm stora<sup>8</sup>. CA-125 är förhöjt hos 1/3 av kvinnor med fibrom<sup>9</sup>. Ibland kan det vara svårt att skilja fibrom/fibrotekom från maligna tumörer, då de kan gå med ascites, och förhöjt CA-125. Skuggbildning, tät tumör och sparsamt blodflöde kan i dessa fall stödja en benign diagnos. *Tekom* är benigna tumörer som ofta är östrogenproducerande.



Bild 5. Fibrom



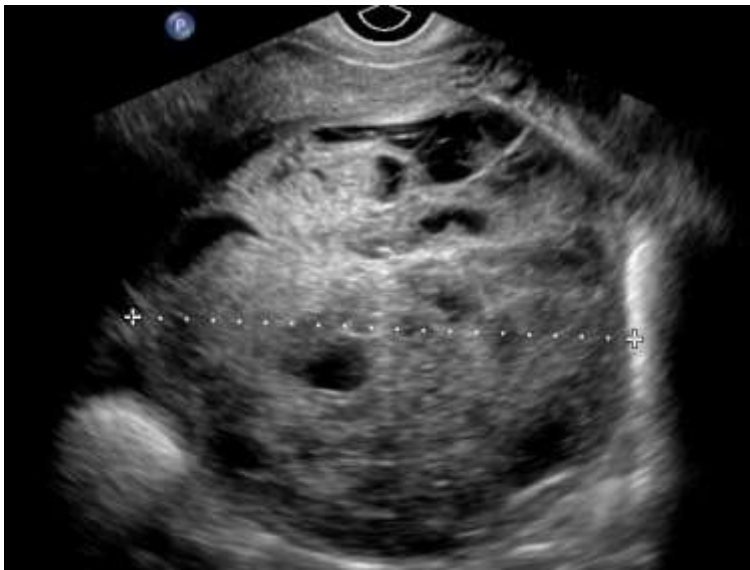
Bild 6. Tekom

### *Sertoli-Leydig tumörer*

Förekommer hos kvinnor i alla åldrar, ger ofta endokrina symptom. I en serie på 23 patienter fann man att tumören var helt solid i 60 % av fallen och innehöll en solid komponent i 96 % av fallen<sup>5</sup>. De flesta tumörerna är ensidiga, solida eller har solida komponenter som är måttligt till rikligt vaskulariserade. Leydigcell tumörer är ofta små solida tumörer (1-3cm), Sertolicelltumörer är också solida men kan vara något större (4-7cm), medan Sertoli-Leydigcelltumörer är antingen solida små till mellanstora (3-7 cm eller flerrummiga till solida med ett stort antal hålrum och solida partier<sup>5</sup>.

### Metastaser till ovariet

Det är relativt vanligt förekommande med metastaser i ovarierna från andra maligna tumörer, vanligast förekommande är metastaser från kolorektal, övre GI, ventrikel, lymfom och bröstcancer<sup>10</sup>. Det finns studier som har visat att metastaser från lymfom, bröst-, och ventrikelcancer ofta är solida medan metastaser från kolorektal, gallblåse, pancreascancer ofta är flerrummigasolida med inslag av nekros<sup>10,11</sup>. Vid spridd bukmalignitet kan vara svårt att tala skilja primär ovarialcancer från metastaserade cancer av annan genes, inslag av tumörnekros, avsaknad av ovarialtumör talar dock för icke ovariell genes. Transvaginal eller transabdominell mellanålsbiopsi är en snabb enkel minimal-invasiv metod att fastställa tumörens primaritet<sup>12</sup>.



Bild

7.

Coloncancermetastas hos 19 årig kvinna i HNPCC familj.



Bild

8.

"Krukenberg tumör", ventrikelcancermetastas



## Referenser

1. D. Timmerman, L. Valentin, T. H. Bourne, W. P. Collins, H. Verrelst and I. Vergote. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16**: 500-505.
2. L. Valentin, L. Ameye, L. Savelli, R. Fruscio, F. P. Leone, A. Czekierdowski, A. A. Lissoni, D. Fischerova, S. Guerriero, C. Van Holsbeke, S. Van Huffel and D. Timmerman. Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol*; **38**: 456-465.
3. C. Van Holsbeke, E. Domali, T. K. Holland, R. Achten, A. C. Testa, L. Valentin, D. Jurkovic, P. Moerman and D. Timmerman. Imaging of gynecological disease (3): clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 450-456.
4. S. Guerriero, A. C. Testa, D. Timmerman, C. Van Holsbeke, S. Ajossa, D. Fischerova, D. Franchi, F. P. Leone, E. Domali, J. L. Alcazar, G. Parodo, F. Mascilini, B. Virgilio, V. N. Demidov, J. Lipatenkova and L. Valentin. Imaging of gynecological disease (6): clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*; **37**: 596-602.
5. V. N. Demidov, J. Lipatenkova, O. Vikhareva, C. Van Holsbeke, D. Timmerman and L. Valentin. Imaging of gynecological disease (2): clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 85-91.
6. Q. Zhou, X. Y. Lei, Q. Xie and J. D. Cardoza. Sonographic and Doppler imaging in the diagnosis and treatment of gestational trophoblastic disease: a 12-year experience. *J Ultrasound Med* 2005; **24**: 15-24.
7. Savelli L, Testa AC, Timmerman D, Paladini D, Ljungberg O, Valentin L. Imaging of gynecological disease (4): clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;**32**(2):210-9.
8. Sivanesaratnam V, Dutta R, Jayalakshmi P. Ovarian fibroma--clinical and histopathological characteristics. *Int J Gynaecol Obstet*. 1990 Nov;**33**(3):243-7.
9. Paladini D, Testa A, Van Holsbeke C, Mancari R, Timmerman D, Valentin L. Imaging in gynecological disease (5): clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Aug;**34**(2):188-95.
10. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dunder P, Cibula D. Ultrasonographic appearance of metastatic non-gynecological pelvic tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Feb;**39**(2):215-25.
11. Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (1): ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;**29**(5):505-11.
12. Fischerova D, Cibula D, Dunder P, Zikan M, Calda P, Freitag P, et al. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Jul-Aug;**18**(4):833-7.



Rekommendationer utarbetade av nationell arbetsgrupp och fastställda av Regionala cancercentrum i samverkan 2014-02-25.