

## **Anbefalt immunhistokjemi for de hyppigste differensialdiagnoser ved gynekologisk patologi**

Forfattet av den norske Gyn-patologi gruppen, november 2014

For intracellulær lokalisasjon av farging ved de forskjellige antistoffer, se tabellen for ovariale svulster i slutten av dokumentet

### **Vulva**

Usual VIN vs. reaktivt plateepitel: Ki-67 og p16

**Kommentar: p16 positiv i de fleste VIN, negativ i reaktivt plateepitel; Ki-67 farging overfor basallaget ved VIN.**

Melanom vs. Paget sykdom: Melan A, HMB-45, CK7, CK8/18, CEA, GCDFP-15 (AP-15)

**Kommentar: Melan A og HMB-45 farger melanomer, CK7, CK8/18, CEA og GCDFP-15 (AP-15) er positive i Paget; S100 er ikke spesifikk i denne differensialdiagnosen og bør ikke brukes.**

### **Cervix**

CIN vs. reaktivt plateepitel: Ki-67 og p16

**Kommentar: p16 positiv i de fleste CIN, negativ i reaktivt plateepitel; Ki-67 farging overfor basallaget ved CIN.**

AIS vs. reaktivt sylinderepitel: Ki-67, p53 og p16

**Kommentar: p16 og p53 positive + økt KI-67 score ved AIS.**

Plateepitelkarsinom vs. adenokarsinom: Ber-EP4, CK8, CK5/6, p63, p40

**Kommentar: CK7, CEA og p16 er ikke spesifikke for en av disse entitetene.**

Mistanke om karsinom med neuroendokrin differensiering: chromogranin A og synaptophysin

**Kommentar:** CD56 er ikke spesifikk for neuroendokrine karsinomer og bør ikke brukes som bevis for neuroendokrin differensiering når chromogranin og synaptophysin er negative.

**Fokal farging for chromogranin og særlig synaptophysin kan sees ved ikke-neuroendokrine karsinomer.**

**Uterint adenokarsinom av usikker origo (cervix vs. corpus):** vimentin, CEA, p16, ER, HPV analyse

**Kommentar:** panelet endres basert på de morfologiske funn ved mistanke om metastase fra annet organ.

### Corpus

**Adenokarsinom av usikker type:** Ki-67, p53, p16, ER, PR, vimentin, HNF1 $\beta$

**Kommentar:** Ki-67 score er høy ved serøse karsinomer, men kan også være høy ved endometrioid karsinomer, særlig grad 3; p53 er ofte sterkt og diffust positiv eller helt negativ ved serøse karsinomer (begge tyder på mutasjon), svak og fokal ("wild-type") ved endometrioid karsinomer. p53 kan imidlertid være sterkt positiv (og mutert) ved grad 3 endometrioid adenokarsinom. Klarcellete karsinomer har varierende ekspresjon; p16 er ofte sterkt og diffust positiv ved serøse karsinomer, mer fokal ("patchy") ved endometrioid karsinomer. Klarcellete karsinomer har varierende ekspresjon; ER og PR er ofte sterkt og diffust positive ved endometrioid karsinomer, svake/fokale eller helt negative ved serøse og klarcellete karsinomer; Diffus farging for vimentin støtter diagnosen endometrioid karsinom; Sterk farging for HNF1 $\beta$  støtter diagnosen klarcellet karsinom, men kan sees i endometrioid karsinomer. Serøse karsinomer farges som regel svakt.

**Kommentar:** Andre markører rapportert å være nyttig av andre grupper er PTEN (tapt i endometrioid karsinomer) og ARID1A (tapt i klarcellete og endometrioid karsinomer).

**Adenokarsinom vs. uterint sarkom:** pan-cytokeratin (AE1/AE3), CK7, CK8, vimentin, desmin (evt. andre antistoffer basert på morfologien)

**Kommentar: Uterine sarkomer kan fokalt (og i noen tilfeller diffust) utrykke cytokeratiner.**

**Endometriestromasarkom vs. leiomyosarkom: CD10, desmin, actin, SMA, h-caldesmon**

**Kommentar: ingen av disse er spesifikk for disse entitetene; sterk farging med flere muskelmarkører kan støtte leiomyosarkom.**

**Kommentar: MYF4 eller myogenin og leukocyttantistoffer bør inkluderes i analyse av udifferensierte tumores for å utelukke hhvis rhabdomyosarkom og lymfom/leukemi.**

**Mistanke om mola: p57 og ploidi**

**Kommentar: p57 tapt i cytotrofoblastceller ved komplett mola, bevart i partiell mola og hydropiske chorioniske totter; triploid DNA ved partiell mola, diploid ved komplett mola eller hydropiske chorioniske totter.**

**Mistanke om trofoblasttumor: HCG, hPL, PLAP, p63, cyclin E, Ki-67**

**Kommentar: HCG uttrykkes ved choriokarsinom, hPL, PLAP og p63 ved epitelioid trofoblasttumor (ETT) eller placental site trofoblasttumor (PSTT); cyclin E og Ki-67 farging brukes ved differensialdiagnose med placental site nodule.**

### **Ovarie, tube og peritoneum**

**Se også tabell nede**

**Mistanke om serøst tubart intraepitelialt karsinom (STIC): p53 og Ki-67**

**Kommentar: begge farger diffust foci med STIC (sterk farging for p53)**

**Primært adenokarsinom av usikker type: WT1, CEA, CDX2, HNF1 $\beta$ , ER, p16, p53, Napsin A**

**Kommentar: samme panel i ovarie og i oment/peritoneum**

**Primært mucinøst/endometrioid adenokarsinom vs. metastase fra GI-tractus: PAX8, CK7, CK20, CDX2**

**Kommentar: samme panel i ovarie og i oment/peritoneum**

**Primært serøst adenokarsinom vs. metastase fra mamma: PAX8, WT1, GCDFP-15 (AP-15), mammaglobin**

**Kommentar: mammakarsinomer farges positiv som regel for GCDFP-15 og mammaglobin, mens serøse karsinomer uttrykker PAX8 og WT1. Av de 2 mammamarkører er GCDFP-15 mer spesifikk, men mindre sensitiv enn mammaglobin.**

**Primært adenokarsinom vs. sex-cord stromal tumor:** EMA, calretinin, inhibin (evt. Melan-A, FOXL2, SF-1)

**Kommentar: adenokarsinomer er EMA- positive, mens sex-cord stromale tumores er EMA- negative og positive for de øvrige markører**

**Panel for germinalecyllesvulster:** SALL4, AFP, Glypican-3, HCG, c-Kit, OCT3/4, D2-40

**Kommentar: SALL4 er en generell markør for germinalecyllesvulster. AFP og Glypican-3 farger plommesecktumores, mens c-Kit, OCT3/4, D2-40 er gode markører for dysgerminom. HCG farger choriokarsinomer. Embryonale karsinomer er meget sjeldne, ved mistanke kan CD30 brukes i tillegg**

**Mistanke om adenokarsinom med neuroendokrin differensiering, karsinoid eller småcellet karsinom:** chromogranin A og synaptophysin

**Serøst adenokarsinom vs. malignt mesoteliom:** Ber-EP4, B72.3, Leu-M1 (CD15), calretinin, EMA, PAX8 (evt. BG8 som epitelial markør, desmin for differensialdiagnosen med reaktiv mesotelproliferasjon)

**Kommentar: serøse karsinomer er positive for PAX8, Ber-EP4, B72.3 og Leu-M1, mens mesoteliomer er oftest negative for disse markører (fokal Ber-EP4 ekspresjon kan sees i noen tilfeller). Calreninin farger mesotelceller (benigne og maligne) og er negativ (iblant fokalt positiv) ved serøse karsinomer. Desmin er negativ eller fokalt positiv i mesoteliomer, diffust positive i reaktivt mesotel. EMA er utrykt som tykk membran farging ved mesoteliomer, kombinert membran og cytoplasma farging ved adenokarsinomer, og cytoplasma eller ingen farging ved reaktivt mesotel.**

**Kommentar: Flere markører har vært foreslått som potensielle karsinommarkører (MUC4, claudin familiemedlemmer) eller mesoteliommarkører (Tenascin X) og noen av disse kan komme inn i diagnostisk bruk over de kommende år.**

**Nyttige immunhistokjemiske markører ved ovariale tumores (fra 2014 kurs)**

<b>Markør</b>	<b>Mønster <sup>a</sup></b>	<b>Fargete tumor</b>	<b>Kommentar</b>
<b>PAX8</b>	<b>N</b>	Ovariale karsinomer	Positiv i nyrekarsinomer, negativ i de fleste andre karsinomer + i ikke-epiteliale svulster
<b>EMA</b>	<b>M+C</b>	Ovariale karsinomer	Negativ i germinalecelle og sex cord svulster; positiv i de fleste karsinommetastaser
<b>CK7</b>	<b>C</b>	Ovariale karsinomer	Kan farge (ofte fokalt) germinalecelle og sex cord svulster; positiv i mange karsinommetastaser
<b>CK20</b>	<b>C</b>	Colonkarsinomer	Kan farge fokalt flere typer ovariale karsinomer og farge diffust mucinøse karsinomer med intestinalt preg
<b>CDX2</b>	<b>N</b>	Metastaser fra GI-tractus	Farger i varierende grad primære mucinøse karsinomer, kan fokalt farge andre karsinomer samt plommesekketumor og
<b>WT1</b>	<b>N</b>	Serøse og overgangsepitelkarsinomer	Farger også mesoteliale svulster og sex cord stromale tumores samt småcellet karsinom av hypercalcemisk type, negativ i andre tumores <sup>b</sup>
<b>mCEA</b>	<b>M</b>	Mucinøse tumores (primære og metastaser)	Kan farge fokalt endometrioid karsinomer (de fleste er negative) samt metastaser fra mamma, lunge og urinblære
<b>ER</b>	<b>N</b>	Serøse og endometrioid karsinomer	Negativ i de fleste klarcellete og mucinøse karsinomer samt i de fleste metastaser
<b>HNF1β</b>	<b>N</b>	Klarcellete karsinomer	Farger klarcellete nyrekarsinomer og hepatocellulære karsinomer; kan farge noen endometrioid karsinomer; negativ som regel i serøse og mucinøse karsinomer
<b>Napsin A</b>	<b>C</b>	Klarcellete karsinomer	Positiv i lungekarsinomer; negativ i ovariale karsinomer av andre histologiske typer
<b>PTEN</b>	<b>C</b>	Tapt i de fleste endometrioid adenokarsinomer (negativ markør)	Positiv i ovariale karsinomer av andre histologiske typer
<b>ARID1A</b>	<b>N</b>	Tapt i klarcellete og endometrioid	Positiv i ovariale karsinomer av andre

		adenokarsinomer (negativ markør)	histologiske typer
<b>p16</b>	<b>N+C</b>	Diffust utrykt i serøse karsinomer	Flekkvis mønster i endometrioid karsinomer; varierende mønster i klarcellete karsinomer
<b>p53</b>	<b>N</b>	Diffust sterkt utrykt eller helt negativ i serøse karsinomer (begge tyder på mutasjon)	Wild-type (svak fokal farging) i de fleste endometrioid og mucinøse karsinomer; varierende mønster i klarcellete karsinomer; nyttig for diagnose av STIC sammen med Ki-67
<b>p63</b>	<b>N</b>	Brenner tumores	
<b>GATA3</b>	<b>N</b>	Brenner tumores	
<b>CGA</b>	<b>C</b>	Småcellet karsinom, karsinoid og adenokarsinomer med neuroendoktin differensiering	
<b>Synapto</b>	<b>C</b>	Småcellet karsinom, karsinoid og adenokarsinomer med neuroendoktin differensiering	
<b>SALL4</b>	<b>N</b>	Germinalcelle svulster	Negativ i de fleste andre entiteter; skiller ikke mellom forskjellige typer germinalecelle svulster
<b>c-Kit</b>	<b>M</b>	Dysgerminom	
<b>OCT3/4</b>	<b>N</b>	Dysgerminom	
<b>D2-40</b>	<b>M</b>	Dysgerminom og mesoteliale svulster	Farger også serøse karsinomer
<b>AFP</b>	<b>C</b>	Plommesekkumores	Kan farge primitive intestinale elementer i umodne teratomer og endometrioid adenokarsinomer
<b>Glypican-3</b>	<b>M+C</b>	Plommesekkumores	Kan farge klarcellete karsinomer
<b>HCG</b>	<b>C</b>	Chriokarsinom	
<b>Calretinin</b>	<b>C+N</b>	Sex cord-stromale og mesoteliale svulster	Serøse karsinomer kan farges, ofte fokalt

<b>Inhibin</b>	<b>C</b>	Sex cord-stromale svulster	
<b>FOXL2</b>	<b>N</b>	Granulosacelletumores	Kan farge også andre sex cord-stromale svulster
<b>SF-1</b>	<b>N</b>	Sex cord-stromale svulster	
<b>Melan-A</b>	<b>C</b>	Sertoli-Leydig svulster og melanomer	
<b>Myogenin</b>	<b>N</b>	Rhabdomyosarkomer	Nyttig for å identifisere heterologe elementer i karsinosarkomer eller muskelceller i umodne teratomer
<b>Myf-4</b>	<b>N</b>	Rhabdomyosarkomer	Nyttig for å identifisere heterologe elementer i karsinosarkomer eller muskelceller i umodne teratomer

<sup>a</sup> N = kjerne; M = membran; C = cytoplasma

<sup>a</sup> Alle disse svulster farges med WT1 antistoff mot N-terminaldelen av proteinet. Derimot farges IADSRCT (intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor) med WT1 antistoff mot C-terminaldelen.