

## 6.2.2. Histopathologisch protocol

### Uitgangsvraag

Welk histopathologisch protocol moet worden gevolgd na RRSO?

### Aanbeveling

Bij histopathologisch onderzoek na RRSO dienen de beide tubae volledig te worden ingesloten en onderzocht volgens het SEE-FIM protocol, om occulte carcinomen en carcinoma in situ (STICs) op te sporen.

### Literatuurbespreking:

Histopathologisch onderzoek van de profylactisch verwijderde ovaria en tubae wordt bij voorkeur uitgevoerd door een patholoog, die op de hoogte is van de mutatiestatus van de patiënt. Sinds in 2000 het tubacarcinoom wordt geassocieerd met *BRCA1/2*-dragerschap, is er een verhoogd bewustzijn voor tubacarcinoom (in situ) bij histopathologisch onderzoek, welke met name ontstaat in het distale (fimbriële) uiteinde van de tuba [Zweemer 2000]. In 2006 is een richtlijn voor pathologen verschenen om preventief verwijderde ovaria en tubae histopathologisch te onderzoeken: het zogenaamde SEE-FIM protocol [Medeiros 2006]. SEE-FIM staat voor 'Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated end'. Het protocol behelst dwarse seriële sectionering van de tubae met intervallen van 2-3 mm, waarbij de fimbriae sagittaal worden gesectioneerd zodat de mucosa optimaal wordt gesampled en beoordeeld. Er wordt daarin speciaal aandacht gevraagd voor de distale tubae en voor Sereus Tubair Intraepitheliaal Carcinoom (STIC) als mogelijke precursor (stadium 0) van invasief sereus carcinoom [Carlson 2010]. Het SEE-FIM protocol biedt een richtlijn voor structurele analyse van met name het tubaweefsel en het aantal gemiste (pre)maligne afwijkingen wordt hiermee geminimaliseerd. p53 signatures, dysplasie en intraepitheliale carcinomen dienen in het verslag te worden gerapporteerd, met speciale aandacht voor intraluminale losse dysplastische cellen die aanleiding kunnen geven tot metastasering. Uit een studie van Domchek blijkt dat histopathologisch onderzoek van weefsel verwijderd tijdens een RRSO in een centrumziekenhuis vaker compleet en conform de richtlijn wordt verricht dan in een perifeer ziekenhuis (75% vs. 30%) [Domchek 2010]. Bij een mediane follow-up van vijf jaar, was de kans op een recidief na detectie van een occult carcinoom 10% en het risico op peritoneaal carcinoom was minder dan 1%. Er is nog onvoldoende onderzoek gedaan naar de follow up van vrouwen bij wie in het RRSO preparaat een pre-invasief of intraepitheliale maligniteit werd gevonden. De klinische consequenties en adviezen na een STIC zijn zeer uiteenlopend: van een chirurgische stadiëring, een diagnostische laparoscopie tot expectatief beleid'. In een retrospectieve serie van 593 vrouwen na RRSO waren er 12 STICs gediagnostiseerd. In 7/12 werd gestadieerd waarbij geen metastasen werden aangetroffen. In één patiënte was het spoelvocht positief. Geen van de 12 vrouwen met STIC kreeg chemotherapie. Na een mediane follow up van 28 maanden (range 16-44 maanden) had geen van hen aanwijzingen voor ziekte [Wethington 2013]. In een kleine serie van 10 *BRCA*-mutatiedraagsters met STIC zonder invasie werden geen ziekte gevonden tijdens follow up [Carlson 2008].

### Conclusies:

Histopathologisch onderzoek na RRSO is vaker compleet en tubae (en ovaria) worden vaker compleet ingesloten, indien dit plaatsvindt in een centrumziekenhuis. Domchek 2010

De voorkeurslocalisatie van (occulte) carcinomen in RRSO preparaten is de distale tuba. Zweemer 2000, Medeiros 2006, Carlson 2008, Carlson 2010, Mehrad 2010, Reitsma 2013

Er is onvoldoende onderzoek verricht naar de lange termijn follow up van vrouwen met een occult intra-epitheliaal carcinoom (STIC), om een behandeladvies te geven. Kleine series tonen vooralsnog een goede prognose, zonder aanvullende diagnostiek of behandeling.  
Carlson 2008, Wethington 2013

## Referenties

Carlson JW, Jarboe EA, Kindelberger D et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: diagnostic reproducibility and its implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2010 Jul;29(4):310-4.

Carlson JW, Miron A, Jarboe EA et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008 Sep 1;26(25):4160-5.

Domchek SM. Association of risk reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010;304(9):967-75

Medeiros F, Muto MG, Lee Y. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006 Feb;30(2):230-6

Mehra K, Mehrad M, Ning G, Drapkin R, McKeon FD, Xian W, Crum CP. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011 Jan 1;3:625-34.

Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol.* 2010 Sep;17(5):293-302.

Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(1):132-41.

Wethington SL, Park KJ, Soslow RA et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Nov;23(9):1603-11.

Zweemer RP, van Diest PJ, Verheijen RH, Ryan A, Gille JJ, Sijmons RH, Jacobs IJ, Menko FH, Kenemans P. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. *Gynecol Oncol.* 2000 Jan;76(1):45-50