Pathologe 2019 · 40:46–60
<https://doi.org/10.1007/s00292-019-0572-9>
 Online publiziert: 4. Februar 2019
 © Der/die Autor(en) 2019

Redaktion
 H. A. Baba, Essen

S. F. Lax

Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, LKH Graz II, Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz, Graz, Österreich

Fallstricke und Probleme bei der Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren

Die epithelialen Ovarialtumoren werden bekanntermaßen in 3 Gruppen unterteilt: benigne Adenome bzw. Zystadenome, atypisch proliferierte (Borderline-) Tumoren und Karzinome. Mehr als die Hälfte aller Ovarialtumoren ist epithelial differenziert, wobei der Großteil von gutartigen Zystadenomen und Adenofibromen eingenommen wird und diagnostisch unproblematisch ist. Dennoch bereitet ein Teil der Fälle diagnostische Probleme. In der Folge sollen einige wesentliche Fallstricke und Herausforderungen im Rahmen der Diagnostik näher erläutert werden, ohne jedoch Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Adenome und Borderline-tumoren

Die Diagnosestellung eines atypisch proliferierten Tumors oder Borderline-tumors (beide Begriffe werden gemäß der WHO-Klassifikation 2014 in der Folge synonym verwendet, der Begriff Tumor niedrig maligner Potenz sollte vermieden werden) basiert auf Kriterien, die sich wiederum zwischen den einzelnen histologischen Subtypen unterscheiden [18]. Wesentlich ist die Proliferation von Zellen mit einem meist geringen bis mäßigen Atypiegrad. Bei serösen Tumoren kommt es zur Ablösung von Zellkomplexen als Ausdruck einer verminderten Zellkohäsivität, bei muzinösen Tumoren zu büschelförmigen Proliferaten (sog. Pseudopapillen), bei endometrioiden Tumoren zu einem komplexen Drüsenmuster, ähnlich einer atypischen

Endometriumhyperplasie. Ein erhöhter Mitosegehalt findet sich insbesondere bei den atypisch proliferierten muzinösen Tumoren. Die WHO-Klassifikation 2014 führte für die serösen und muzinösen Borderlinetumoren eine 10 %-Regel an, nach der für die Diagnose eines atypisch proliferierten Tumors/Borderlinetumors eine atypische Proliferation mindestens 10 % des Tumorumfanges einnehmen sollte [2, 19, 32]. Sind weniger als 10 % des Tumorumfanges betroffen, wird der Begriff des Zystadenoms mit fokaler epithelialer Proliferation vorgeschlagen (Abb. 1; [31]). Für atypisch proliferierte endometrioiden und klarzelligen Tumoren/Borderlinetumoren ist die 10 %-Regel nicht angeführt. Sie wird nicht von allen Experten akzeptiert, obwohl es dafür mittlerweile solide Evidenz gibt, wie zum Beispiel die Dänemark/Johns-Hopkins-Studie, in der das biologische Verhalten von atypisch proliferierten

serösen Tumoren/Borderlinetumoren umfassend und populationsbasiert untersucht wurde [10], ebenso eine große Studie aus Stanford [19]. Es konnte nachgewiesen werden, dass nur jene atypisch proliferierten serösen Tumoren/Borderlinetumoren eine ungünstigere Prognose verglichen mit der Normalbevölkerung aufweisen, die mit extra-ovariellen Läsionen (Implantaten) und somit einem höheren Stadium vergesellschaftet sind. Implantate führen zu einer erhöhten Komplikationsrate und damit zu einer geringen Beeinträchtigung des Langzeitüberlebens. Zu den Komplikationen zählen insbesondere eine Peritonealfibrose mit intestinalen Komplikationen wie Ileus, wesentlich seltener Rezidive und das Auftreten von meist low-grade serösen Karzinomen. Der Großteil der serösen Borderlinetumoren zeigt jedoch einen gutartigen Langzeitverlauf [11].

Abb. 1 ◀ Atypisch proliferierter seröser Tumor (seröser Borderlinetumor) mit fokaler geringer Epithelproliferation. Wenn diese weniger als 10 % eines Tumors einnimmt, wird der Tumor als Zystadenom mit fokaler epithelialer Proliferation klassifiziert. HE-Färbung

Abb. 2 ◀ Mikropapilläre Variante des atypisch proliferierten serösen Tumors (nichtinvasives low-grade seröses Karzinom) mit Caput-medusae-artiger (a) bzw. kribriformer (b) Struktur. Die Tumorzellen zeigen eine verschobene Kern-Plasma-Relation und eine geringe Kernpolymorphie (c). HE-Färbung

Abb. 3 ◀ Mikroinvasion bei atypisch proliferierten serösen Tumoren in Form eosinophiler Zellen im Stroma (a). Mikroinvasives seröses Karzinom mit kleinen Nestern und Papillen in spaltförmigen Hohlräumen (b). HE-Färbung

Pathologe 2019 · 40:46–60 <https://doi.org/10.1007/s00292-019-0572-9>
© Der/die Autor(en) 2019

S. F. Lax

Fallstricke und Probleme bei der Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren

Zusammenfassung

Für epitheliale Ovarialtumoren gibt es diagnostische Probleme von unterschiedlicher praktischer Relevanz. Bei der Abgrenzung der Borderlinetumoren/atypisch proliferierten Tumoren von Zystadenomen wird eine Ausdehnung der atypischen Epithelproliferation von 10 % empfohlen. Die mikropapilläre Variante des serösen Borderlinetumors ist häufiger mit invasivem Wachstum und einem höheren Stadium vergesellschaftet als konventionelle Borderlinetumoren. Extraovarielle Läsionen sind prognostisch wichtig, da sie ein höheres Stadium nach sich ziehen. Die rezente WHO-Klassifikation 2014 empfiehlt invasive Implantate als low-grade seröse Karzinome zu bezeichnen und den Begriff Implantat für nichtinvasive Läsionen

zu verwenden. Bei low-grade serösen Karzinomen sind unregelmäßig verteilte Tumorzellnester in spaltförmigen Hohlräumen die häufigste Form invasiven Wachstums. Bei muzinösen und endometrioiden Karzinomen überwiegt hingegen ein konfluentes Wachstumsmuster, ein noduläres Wachstumsmuster ist verdächtig auf Metastasen. Für die differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Metastasen sind klinische Informationen und Immunhistochemie hilfreich. Die Unterscheidung zwischen low-grade und high-grade serösen Karzinomen basiert auf dem Grad der Kernpolymorphie und dem Mitosegehalt. Seromuzinöse Tumoren ersetzen die endozervikalen muzinösen Tumoren und ähneln histologisch und klinisch

serösen und endometrioiden Tumoren. Endometrioiden Tumoren mit fibromatösem Stroma müssen speziell gegenüber Tumoren mit Sertoli-Zell-Differenzierung und neuroendokrinen Tumoren abgegrenzt werden. Für die Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren, speziell der Karzinome, empfiehlt sich der gezielte Einsatz eines Panels immunhistochemischer Marker unter Berücksichtigung der Histomorphologie.

Schlüsselwörter

Epitheliale Ovarialtumoren · Borderlinetumoren · Seröses Karzinom · Tumorinvasivität · Metastasen

Pitfalls and common problems in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors

Abstract

Epithelial ovarian tumors may cause various diagnostic problems of practical relevance. For the distinction between cystadenomas and borderline tumors/atypically proliferative tumors, a minimum extent of 10% of the atypical epithelial proliferation has been suggested by the WHO. The micropapillary variant of serous borderline tumors is more frequently associated with invasive growth and extraovarian lesions. Extraovarian lesions of borderline tumors are relevant for prognosis and cause a higher stage; their classification is crucial. Traditionally, they were classified into noninvasive and invasive implants based on their morphology. Based on the 2014 WHO classification, invasive lesions should be designated as

low-grade serous carcinomas whereas only noninvasive lesions are considered implants. The most frequent invasive growth pattern in low-grade serous carcinomas consists of haphazardly arranged tumor cell nests and small papillae in clefts, whereas mucinous and endometrioid carcinomas mainly show a confluent glandular pattern with maze-like and cribriform structures. For metastatic mucinous tumors a nodular growth pattern is characteristic; ruling them out requires clinical information including imaging and immunohistochemistry. Differential diagnosis between low-grade and high-grade serous carcinoma is based on the degree of nuclear polymorphism and mitotic count. The seromucinous tumor category replaces

the endocervical subtype of mucinous tumors and resembles histologically, biologically, and on the molecular level serous and endometrioid tumors. Endometrioid tumors with fibromatous stroma need to be distinguished from tumors with Sertoli cell differentiation and well-differentiated neuroendocrine tumors. For differential diagnosis of epithelial ovarian tumors, in particular carcinomas, a panel of antibodies for immunohistochemistry is very useful under consideration of histomorphology.

Keywords

Ovarian epithelial tumors · Borderline tumors · Serous carcinoma · Invasive tumor growth · Metastasis

Abb. 4 ◀ Unterschiedliche Invasionsmuster bei muzinösen Tumoren im Ovar: infiltrativ konfluent (a), mit labyrinthartigem Muster (b) und nodulär (knotig; c). Das knotige Invasionsmuster findet sich typischerweise bei Metastasen, konfluentes Wachstumsmuster mit Stromafibrose bei einem klarzelligen Karzinom (d). HE-Färbung

Mikropapillärer atypisch proliferierter seröser Tumor

Die mikropapilläre Variante des atypisch proliferierten serösen Tumors/Borderlinetumors ist durch eine sehr ausgeprägte epitheliale Proliferation charakterisiert, die zur Ausbildung filigraner Papillen mit zartem Stroma bzw. stromaloser Papillen führt [7]. Das histologische Bild wird auch mit einem Caput medusae verglichen (Abb. 2a) kann allerdings auch durch Ausbildung kribriiformer Strukturen charakterisiert sein (Abb. 2b). Für die Diagnosestellung ist zumindest ein 5 mm großes, mikropapilläres Areal erforderlich, bei einem geringeren Ausmaß kann von herdförmiger mikropapillärer Architektur gesprochen werden [31]. Die Tumorzellen zeigen eine deutlich verschobene Kern-Plasma-Relation, sind aber nur gering pleomorph (Abb. 2c) und entsprechen den Tumorzellen der hochdifferenzierten (low-grade) serösen Karzinome. Demzufolge wird die mikropapilläre Variante des atypisch proliferierten serösen Tumors/Borderlinetumors auch als nichtinvasives, low-grade seröses Karzinom bezeichnet, dies wird aber nicht von allen Gruppen akzeptiert [31].

Die mikropapilläre Variante ist mit einer ungünstigeren Langzeitprognose vergesellschaftet, verursacht durch ein höheres Stadium, häufigere insbesondere invasive, extraovarielle Läsionen („invasive Implantate“) und häufigere Spätrezidive, zum Teil in Form invasiver Karzinome [11]. Eine besonders sorgfältige histopathologische Aufarbeitung ist insbesondere für die Detektion assoziierter invasiver Karzinomanteile unbedingt erforderlich [34].

Invasives und nichtinvasives Tumorwachstum

Die früheste Form der Invasion findet sich in einem ansonsten atypisch proliferierten Tumor als „Mikroinvasion“ oder „mikroinvasives Karzinom“, wobei diese beiden Begriffe unterschiedlich definiert sind und verwendet werden [31]. Ursprünglich wurde die Mikroinvasion bei den serösen Borderlinetumoren als Gruppen von eosinophilen Zellen im Stroma beschrieben (Abb. 3a), während man unter einem mikroinvasiven Karzinom invasive drüsige oder mikropapilläre Verbände vergleichbar einem low-grade serösen Karzinom versteht [22]. Das Muster und die histologischen

Kriterien für ein invasives Wachstum unterscheiden sich zwischen den einzelnen histologischen Typen. Bei low-grade serösen Tumoren liegt die Invasion insbesondere in Form unregelmäßig verteilter Tumorzellnester in spaltförmigen Hohlräumen vor (Abb. 3b; [18]). Die Tumorzellverbände können unter anderem ein mikropapilläres, makropapilläres und kribriöses Muster aufweisen. Invaginationen zystischer Tumoren und Drüsen innerhalb eines fibromatösen Stroma dürfen hingegen nicht als Invasion fehlinterpretiert werden. Insbesondere dieser Invasionstyp scheint keinen Einfluss auf die Prognose zu besitzen [5, 24]. Bei den muzinösen Tumoren gibt es neben einem infiltrativen auch ein konfluentes und ein noduläres Invasionsmuster (Abb. 4a–c; [26, 27]). Die Konfluenz von Drüsen, die im englischen Schrifttum als „back-to-back glands“ bezeichnet wird, ist Ausdruck eines Stromaverlustes mit Ausbildung eines typischerweise labyrinthartigen Musters, ähnlich dem endometrioiden Endometriumkarzinom. Ein noduläres Muster ist typisch für Metastasen. Bei endometrioiden Tumoren findet sich ebenso wie bei muzinösen Tumoren ein konfluentes Infiltrationsmuster mit Verlust des Stro-

Tab. 1 Vergleich von Implantaten und low-grade serösen Karzinomen (frühere invasive Implantate)

Implantattyp	Nichtinvasiv	Invasiv
Neue Nomenklatur	Implantat	Low-grade seröses Karzinom
Grenze zwischen Läsion und Unterlage	Scharf	Unregelmäßige Infiltration ^a
Morphologie entspricht	Borderlinetumor	Low-grade seröses Karzinom

^aBei Fehlen einer Infiltration des darunter liegenden Gewebes sprechen folgende Kriterien für ein low-grade seröses Karzinom: mikropapilläre Architektur; kleine solide Nester in endothellosen Spalträumen, unregelmäßige Verteilung

Tab. 2 Zwei Typen bzw. Differenzierungsgrade des serösen Karzinoms

	Kernmorphologie	Mitosegehalt
Seröses Karzinom, low-grade	Geringe bis mäßige Atypie und Polymorphie	Max. 12/10 HPF ^a
Seröses Karzinom, high-grade	Ausgeprägte Atypie und Polymorphie	>12/10 HPF ^b

^aWHO: meist <2–3/10 HPF

^bWHO: zahlreiche Mitosen, ohne Angabe einer Zahl

Tab. 3 Lookalikes der wichtigsten Metastasen in den Ovarien

Primum	Lookalike der Ovarmetastase
Kolorektales Adenokarzinom	Endometrioides/muzinöses Karzinom
Muzinöser zystischer Tumor der Appendix (LAMN)	Muzinöser Borderlinetumor
Duktales Adenokarzinom des Pankreas, andere Karzinome aus pankreatobiliärem Bereich	Muzinöser Borderlinetumor/muzinöses Karzinom
Adenokarzinom der Cervix uteri	Endometrioides/muzinöses Karzinom
Schlecht kohäsives Magenkarzinom	Zellreiches Fibrom
Mammakarzinom	Endometrioides Karzinom, neuroendokriner Tumor (NET)/Karzinoid

Tab. 4 Ausschluss metastatischer Ovarialtumoren mittels Immunhistochemie

Primärtumor	CK7	CK20	CDX2	SATB2	DPC4	P16	PAX8	ER/PR	GATA3
Ovar muzinös	P	P/N	P/N	N	P	N	N/P	N	N
Ovar endometrioid	P	N	N	N	P	P/N	P	P	N
Kolon & Rektum	N	P	P	P	P	N	N	N	N
Appendix	N	P	P	P	P	N	N	N	N
Pankreas & Gallenwege	P	P/N	P/N	N	N	N	N	N	N
Magen	P	P/N	P/N	N	P	N	N	N	N
Cervix AC	P	N/P	N/P	N	P	P	P/N	N	N
Mamma	P	N	N	N	P	N	N	P/N	P

Für keinen der angeführten Antikörper gibt es eine 100 %-ige Spezifität bzw. Sensitivität
CK7 ist in Tumoren des Kolorektrums und der Appendix sehr selten positiv und immer schwächer als CK20

Ein Verlust von DPC4 (SMAD4) findet sich in 40–80 % der Pankreaskarzinome

P positiv, N negativ, P/N positiv oder negativ (häufiger positiv als negativ), N/P negativ oder positiv (häufiger negativ als positiv), AC Adenokarzinom, DPC4 wird synonym als SMAD4 bezeichnet

mas und Ausbildung labyrinthiger Strukturen, daneben seltenerweise auch unregelmäßig verteilte Drüsen, Zellnester oder Einzelzellen im Stroma [6, 8]. Speziell in adenofibromatös gebauten Tumoren, die generell durch eine exzellente Prognose charakterisiert sind, kann eine Invasion aufgrund des fibromatösen Stromas schwierig zu diagnostizieren sein und sollte mit Zurückhaltung gestellt werden. Fokale kribbriforme Strukturen sind für eine Karzinomdiagnose nicht beweisend [28]. Auch bei klarzelligen Tumoren sind eine Konfluenz der Tumorzellen und zum Teil auch eine Stromareaktion ein Malignitätskriterium (Abb. 4d; [9]). Im Einzelfall kann dies aber mitunter schwierig zu diagnostizieren sein. Dabei ist zu bedenken, dass atypisch proliferierte klarzellige Tumoren/Borderlinetumoren selten sind und in der Regel mit einem ausgeprägten fibromatösen Stroma einhergehen (sog. Adenofibromtyp) [4, 29].

Implantate und low-grade seröses Karzinom

In etwa 10–20 % der atypisch proliferierten serösen Tumoren/Borderlinetumoren finden sich extraovarielle Läsionen im Bereich des Peritoneums, sog. Implantate. Implantate sind charakteristisch für atypisch proliferierte seröse und seromuzinöse Tumoren/Borderlinetumoren. Sie fehlen bei den anderen Kategorien der atypisch proliferierten Tumoren/Borderlinetumoren. Ihr Vorhandensein führt zu einem höheren Stadium [39]. Traditionell unterscheidet man je nach Morphologie bzw. Verhalten zur Umgebung zwischen nichtinvasiven und invasiven Implantaten. Die WHO 2014 schlägt eine Modifikation der Nomenklatur vor [31]. Invasive Implantate sollen als low-grade seröse Karzinome bezeichnet werden, für nichtinvasive Läsionen kann der Begriff Implantat verwendet werden. (Nichtinvasive) Implantate bestehen aus zytologisch blanden, glandulären und/oder papillären epithelialen Strukturen, die meist in reichlich fibrotisches Gewebe eingebettet sind und daher auch als desmoplastische Implantate bezeichnet werden (Abb. 5a, b). Seltener bestehen Implantate überwiegend aus epithelia-

Abb. 5 ◀ Desmoplastisches (nichtinvasives) Implantat, bestehend aus reichlichem spindelförmigem Gewebe (a), ähnlich einem jungen Narbengewebe und wenigen blanden epithelialen Strukturen (b). Epitheliale (nichtinvasive) Implantate mit guter Begrenzung zur Umgebung, zystischer Struktur mit blanden Papillen und ausgekleidet von serösem Epithel (c, d). Demgegenüber bestehen invasive Implantate wie low-grade seröse Karzinome aus unregelmäßig angeordneten, invasiv wachsenden Epithelverbänden, die oft in spaltförmigen Hohlräumen liegen (e, f). HE-Färbung

len Strukturen unter Erhalt organoide Strukturen, wie zum Beispiel kleinen Zysten, die von unauffälligem Epithel ausgekleidet sind (▣ Abb. 5c). Sie können sich im Bereich des Peritoneums des kleinen Beckens bzw. außerhalb dessen finden und befallen keine tiefer gelegenen Strukturen. Aufgrund des Reichtums an Bindegewebe wurden die desmoplastischen Implantate fälschlicherweise auch als reaktiv bezeichnet, obwohl sie meist idente molekulare Veränderungen (insbesondere *KRAS*- und *BRAF*-Mutationen) wie die assoziierten Borderlinetumoren aufweisen und daher als neoplastisch einzustufen sind [3].

Im Gegensatz dazu sind die invasiven Implantate wesentlich seltener [31]. Das Verhältnis nichtinvasiver zu invasiven Implantaten betrug in der Dänemark/Johns-Hopkins-Studie etwa

6:1 [10]. Low-grade seröse Karzinome im Bereich des Peritoneums (frühere invasive Implantate) können tiefere Strukturen infiltrieren, aber auch an der Oberfläche des Peritoneum lokalisiert sein (▣ Abb. 5d, e). Die Diagnose erfolgt daher nicht mehr auf Basis des infiltrativen Wachstumsmusters gegenüber tiefer liegenden Gewebeschichten, sondern primär auf Basis der Architektur (▣ Tab. 1). Die Größe ist unterschiedlich und kann nur wenige Millimeter betragen. Neben den typischen kleinen Papillen können auch größere Papillen (Mikro- und Makropapillen) und kribriforme Strukturen vorhanden sein [31].

Low-grade und high-grade seröse Karzinome

Die serösen Karzinome werden in 2 unterschiedliche Differenzierungsgrade unterteilt, low-grade (gut differenziert) und high-grade (schlecht differenziert), die aufgrund ihrer histomorphologischen und molekulargenetischen Unterschiede eigentlich unterschiedlichen histologischen Typen entsprechen [31]. Diese unterscheiden sich in erster Linie durch das Ausmaß der Kernpolymorphie und des Mitosegehaltes (▣ Tab. 2; [21]). Auch die Architektur ist unterschiedlich, aber kein diagnostisches Kriterium. Die low-grade serösen Karzinome bestehen meist aus kleinen papillären Formationen, sog. Mikropapillen, die in spaltförmigen Hohlräumen liegen (▣ Abb. 6a, b). Im Gegensatz dazu

Abb. 6 ◀ Low-grade seröses Karzinom, aufgebaut aus unregelmäßig angeordneten gut strukturierten Papillen unterschiedlicher Größe in spaltförmigen Hohlräumen (a). Die Tumorzellen sind gering polymorph und enthalten nur wenige Mitosen (b). Im Gegensatz dazu ist das high-grade seröse Karzinom durch unregelmäßige drüsige und solide Areale (c), hochgradige zelluläre Atypien und zahlreiche Mitosen charakterisiert (d). HE-Färbung

Infobox 1 Hinweise auf einen metastatischen Tumor im Ovar

- Knotiges Wachstumsmuster
- Tumorablagerungen auf der Ovaroberfläche
- Muzinablagerungen außerhalb der Ovarien
- Muzinablagerungen im Ovarstroma (Pseudomyxoma ovarii)
- Bilateralität
- Tumordurchmesser <10 cm Durchmesser^a
- Fehlen einer Endometriose
- Fehlen eines Teratoms, eines Brennertumors oder eines Adenofibroms
- Extraovarieller Tumor in der Anamnese

Cave: Metastasen muzinöser zystischer Tumoren der Appendix sind typischerweise unilateral und können auch großen Durchmesser (z. B. >10 cm) aufweisen. ^aDie Größenangabe orientiert sich an der Literatur und ist nicht als Absolutzahl zu betrachten.

weisen die high-grade seröse Karzinome oft ein netzartiges Wachstumsmuster mit Ausbildung unregelmäßiger Spalten auf (▣ Abb. 6c, d). Insbesondere die high-grade serösen Karzinome können eine vielfältige Morphologie aufweisen, einschließlich eines mikropapillären Musters, das die Abgrenzung zu den low-grade serösen Karzinomen schwie-

rig machen kann. In derartigen Fällen ist es besonders wichtig zu beachten, dass die Differenzialdiagnose ausschließlich durch die Beurteilung der Zellkerne und des Mitosegehaltes erfolgt. Aus biologischen, prognostischen und insbesondere therapeutischen Gründen ist die Unterscheidung zwischen low-grade und high-grade serösen Karzinomen ganz wesentlich. High-grade seröse Karzinome können unterschiedliche histologische Muster aufweisen und auch Borderlinetumoren imitieren (▣ Abb. 7a, b). Eine ausgeprägte zytologische Atypie steht aber im Widerspruch zur Diagnose eines serösen Borderlinetumors und erfordert die intensive Suche nach Zeichen einer Invasion. Ein intraepitheliales Karzinom gibt es nur bei muzinösen Borderlinetumoren. Ein high-grade seröses Karzinom mit mikropapillärem Bau darf nicht mit einem low-grade serösen Karzinom verwechselt werden (▣ Abb. 7c, d). High-grade seröse Karzinome können mitunter auch als transitionalzellig imponieren. Transitionalzellige Ovarialkarzinome sind in der WHO 2014 nicht mehr enthalten, scheinen sich auf molekularer Ebene doch von den serösen Karzinomen durch gering

differentes Markerprofil zu unterscheiden [20]. High-grade seröse Karzinome mit einem soliden endometrioiden bzw. transitionellen Muster (SET) sind signifikant häufiger mit *BRCA1/2*-Mutationen assoziiert (▣ Abb. 7e, f; [35]). Aufgrund des Vorkommens dieser Mutationen sind high-grade seröse Karzinome exzellente Kandidaten für eine adjuvante, mitunter auch neoadjuvante Chemotherapie sowie eine Therapie mit PARP-Inhibitoren, während low-grade seröse Karzinome eine eingeschränkte Chemosensitivität aufweisen [14]. Die Kurzzeitprognose der low-grade serösen Karzinome ist signifikant besser als jene der high-grade serösen Karzinome. Rezidive treten spät auf. Die Langzeitprognose ist aber ähnlich schlecht wie jene der high-grade serösen Karzinome [1].

Seromuzinöse Tumoren

Die Kategorie der seromuzinösen Tumoren wurde 2002 vorgeschlagen und ersetzt in der WHO-Klassifikation 2014 die Gruppe der muzinösen Tumoren vom endozervikalen Typ [12, 33]. Die diagnostischen Kriterien setzen 2 und mehr Zelltypen des Müller-Epithels voraus,

Abb. 7 ◀ Morphologische Diversität high-grade seröser Karzinome. Zystische (a) bzw. mikropapilläre (c) Struktur mit Imitation eines Borderlinetumors bzw. eines low-grade serösen Karzinoms. Eine hochgradige zelluläre Atypie und zahlreiche Mitosen (b,d) sprechen für ein high-grade seröses Karzinom. e, f Solide Struktur eines high-grade serösen Karzinoms mit ausgedehnten Nekrosen. HE-Färbung

von denen ein Typ mindestens 10% des Epithels einnehmen muss (▣ **Abb. 8a, b**). Daher wurde zuletzt auch der Name „Müllersche Tumoren“ postuliert [15]. Eine fibromatöse Struktur ist möglich. Der wesentliche Unterschied im Phänotyp zum muzinösen Tumortyp ist die Positivität für Östrogenrezeptoren sowie die zum Teil vorhandene Positivität für WT-1 (▣ **Abb. 8c, d**). Die WT-1-Immunreaktivität kann teils diffus positiv, heterogen bzw. fokal positiv sowie negativ sein. Atypisch proliferierte seromuzinöse Tumoren/Borderlinetumoren zeigen eine ähnliche Biologie wie seröse Borderlinetumoren. Demzufolge können sie bilateral und multifokal auftreten sowie mit Implantaten außerhalb des Ovars einhergehen. Ungefähr ein Drittel der Fälle ist mit einer Endo-

metriose assoziiert. Eine endometrioiden Differenzierung sowie eine plattenepitheliale Metaplasie können nicht selten vorkommen. Ebenso finden sich Mikroinvasion, intraepitheliales Karzinom und mikropapilläre Strukturen. Immunhistochemisch sind Zytokeratin 20 und CDX2 negativ. ARID1A ist aufgrund von Mutationen häufig verloren und immunhistochemisch negativ. Während Zystadenome und Borderlinetumoren unumstritten sind, wurden seromuzinöse Karzinome in letzter Zeit aufgrund ihrer morphologischen und vor allem molekularpathologischen Verwandtschaft zu endometrioiden Karzinomen als eigene Entität in Frage gestellt [25].

Primäre Ovarialtumoren versus Metastasen

Auch dieses komplexe Thema kann an dieser Stelle nur eingeschränkt abgehandelt werden. Metastasen können eine Vielzahl primärer Ovarialtumoren imitieren (▣ **Tab. 3**). Die Morphologie kann dabei vielgestaltig und oft unspezifisch sein. Häufig finden sich zystische Läsionen verbunden mit einer atypischen Epithelproliferation wie bei Borderlinetumoren oder eindeutig malignem Epithel mit invasivem Wachstum. Charakteristisch ist für Metastasen weiterhin ein knotiges Wachstumsmuster. Vor allem bei muzinösen Tumoren im Bereich der Ovarien sollte ein Ursprung aus dem Gastrointestinaltrakt abgeklärt werden [37]. Metastasen muzinöser Tumoren,

Abb. 8 ◀ Atypisch proliferierter seromuzinöser Tumor (seromuzinöser Borderlinetumor) mit serösen und muzinösen Zellen (a), letztere mit intrazytoplasmatischem Muzin (b). Dieser Tumor ist positiv für Östrogenrezeptoren (c) und negativ für WT1 (d). HE-Färbung (a), D-PAS-Färbung (b) und DAB-Färbung (c,d)

Abb. 9 ◀ Zystische Ovarialmetastase einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix (LAMN) mit Pseudomyxoma ovarii (a) und reichlichen zytologisch blanden Becherzellen (b), immunohistochemisch positiv für CK20 (c), CDX2 (d) und SATB2 (nicht abgebildet), negativ für CK7 (nicht abgebildet). HE-Färbung (a, b), DAB-Färbung (c, d)

Abb. 10 ◀ Ovarialmetastase eines kolorektalen Adenokarzinoms mit ausgedehnten Tumorzellnekrosen (a, b), dessen Drüsen einem endometrioiden Karzinom ähneln (c). Immunoreaktivität für CK20 (d) und CDX2 (e). HE-Färbung (a–c), DAB-Färbung (d, e)

Abb. 11 ◀ Ovarialmetastase eines schlecht kohäsiven Karzinoms des Magens (diffuser Typ nach Lauren) entsprechend einem klassischen Krukenberg-Tumor, ein Ovarialfibrom nachbildend (a). Die meist siegelringzelligen Tumorzellen liegen in einem dichten fibromatösen Stroma (b), enthalten intrazellulär Muzin (c) und zeigen eine Immunreaktivität für Zytokeratine (d). HE-Färbung (a, b), D-PAS-Färbung (c), DAB-Färbung (d)

speziell aus dem Gastrointestinaltrakt, zeigen häufig Schleimansammlungen im Ovarstroma, die als Pseudomyxoma ovarii bezeichnet werden und meist reich an Becherzellen sind (▣ Abb. 9a, b). Metastasen nichtmucinöser kolorektaler Karzinome können insbesondere endometrioiden Karzinome imitieren und dabei eine zystische Struktur aufweisen. Eine wesentliche Eigenschaft dieser Metastasen sind ausgedehnte Areale einer Tumorzellnekrose mit sog. schmutzigen Aspekt (▣ Abb. 10a–c). Seltenerweise können gastrointestinale Metastasen auch klarzellige Tumoren nachahmen. Metastasen siegelringzelliger Karzinome sind typischerweise mit einer ausgeprägten fibromatösen Stromaproliferation vergesellschaftet und müssen gegenüber zellreichen Fibromen abgegrenzt werden (▣ Abb. 11a–c). Auch Adenokarzinome der Cervix uteri können zystische Metastasen in den Ovarien hervorrufen, die gegenüber endometrioiden und mucinösen Primärtumoren sowie Metastasen von Endometriumkarzinomen und Karzinomen aus dem Gastrointestinaltrakt abgegrenzt werden müssen. Die Regel, dass Metastasen bilateral vorkommen

und kleiner sind, während Primärtumoren des Ovars unilateral und größer sind, gilt nur mit Einschränkungen [40]. Metastasen infiltrieren häufig die Ovaroberfläche und sind mit einer Peritonealkarzinose oder einem Pseudomyxoma peritonei vergesellschaftet. Letzteres geht meist von gastrointestinalen Tumoren aus, sehr selten von einem primären mucinösen Ovarialtumor. Die klinisch-pathologischen Kriterien für Metastasen sind in ▣ Infobox 1 zusammengefasst [17]. Für die Differenzialdiagnose sind immunhistochemische Untersuchungen hilfreich, wenngleich sie durch die meist eingeschränkte Spezifität der Antikörper ihre Grenzen haben. Eine exakte Korrelation mit der Morphologie ist wesentlich. Ein diagnostisch relevantes immunhistochemisches Panel umfasst folgende Antikörper: Zytokeratin (CK) 7, CK20, CDX2, SATB2, DPC (SMAD)4, ER, PR, PAX8, GATA3 und p16 (▣ Tab. 4). Immunhistochemisch lassen sich insbesondere Metastasen aus dem Kolon und Rektum durch ihre Positivität für CK 20, SATB2 und CDX2 bei Negativität für CK7 gegenüber Metastasen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt abgrenzen

(▣ Abb. 9c, d und 10d, e). Für Metastasen aus Colon und Appendix ist die SATB2-Immunreaktivität spezifischer als jene für CDX2, das sich sowohl in Metastasen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt als auch in primären mucinösen Ovarialtumoren findet [23, 30]. Beim klassischen Krukenberg-Tumor, der Metastase siegelringzelliger Karzinome mit fibromatösem Stroma, genügt oft die Darstellung der Tumorzellen mittels Zytokeratinen, wie zum Beispiel AE1/AE3 (▣ Abb. 11d). Metastasen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt können hingegen oft nur bedingt immunhistochemisch gegenüber primären mucinösen Ovarialtumoren abgegrenzt werden, da sich der Immunphänotyp überschneidet. Daher sind für die Differenzialdiagnose ausführliche klinische Informationen einschließlich bildgebender Verfahren erforderlich. Bei metastatischen Tumoren aus dem pankreatobiliären System findet sich etwa in der Hälfte der Fälle ein Verlust der Immunreaktivität von DPC4 (SMAD4), das im Rahmen eines Panels zusammen mit CK7, CK20 und CDX2 verwendet werden kann. Für die Differenzialdiagnose endometrioiden

Abb. 12 ◀ Endometrioides Adenofibrom (a) verglichen mit einem wesentlich zellreicheren atypisch proliferierten endometrioiden Tumor/Borderlinetumor (b) mit dicht liegenden Drüsen mit atypischem Epithel (c) und Plattenepithelmetaplasie (d). Differenzialdiagnostisch wesentlich sind gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (NET/Karzinoid; e) und Tumoren mit Sertoli-Zell-Differenzierung (f). HE-Färbung

Abb. 13 ◀ Immunhistochemischer Algorithmus zur Diagnose epithelialer Ovarialtumoren am Beispiel von Ovarialkarzinomen. Ein abnormes, mutationsspezifisches Reaktionsmuster für TP53 kann sowohl diffus und stark positiv als auch völlig negativ sein (Alles-oder-Nichts-Muster, abhängig von der zugrunde liegenden Mutation). PR Progesteronrezeptor. (Modifiziert nach Köbel et al. [13])

Tumoren gegenüber Metastasen kolorektaler Karzinome sind Untersuchungen für Östrogen- (ER) und Progesteronrezeptoren (PR) sowie PAX8 hilfreich. Für die Diagnose metastatischer Adenokarzinome der Cervix uteri ist p16 ein hilfreicher Marker mit einem diffusen, kräftigen Färbemuster („blockartige Färbung“), da ein großer Teil dieser Adenokarzinome HPV-assoziiert und somit p16-positiv ist [38]. Adenokarzinome der Zervix sind außerdem ER- und PR-negativ sowie PAX8-positiv.

Endometrioides Ovarialtumoren versus Adenofibromtyp

Endometrioides Ovarialtumoren mit fibromatösem Muster, insbesondere atypisch proliferierte endometrioides Tumoren/Borderlinetumoren, sind selten und bereiten daher oft diagnostische Probleme [8]. Die Unterscheidung zwischen endometrioiden Adenofibromen und atypisch proliferierten endometrioiden Tumoren/Borderlinetumoren beruht auf der Dichte der glandulären Komponente und eventueller zellulärer Atypien (Abb. 12a–c). Eine plattenepitheliale Differenzierung (Abb. 12d) findet sich in bis zu 50 % der Fälle. Auch sekretorische Veränderungen treten häufig

auf. Für die Unterscheidung zwischen einem atypisch proliferierten Tumor/Borderlinetumor und einem Karzinom ist ein mindestens 5 mm großes konfluentes Tumoreal erforderlich, wobei die Karzinomdiagnose bei adenofibromatösen Tumoren aufgrund der exzellenten Prognose mit Zurückhaltung gestellt werden sollte. Wesentliche Differenzialdiagnosen stellen gut differenzierte neuroendokrine Tumoren (Karzinoide), Sertoli-Zell-Tumoren und Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren dar (Abb. 12e, f). Ein wesentliches differenzialdiagnostisches Hilfsmittel ist die Immunhistochemie mit Antikörpern gegen Inhibin, Calretinin sowie neuroendokrine Marker wie Synaptophysin und Chromogranin A.

Immunhistochemie epithelialer Ovarialtumoren

Immunhistochemische Untersuchungen können im Rahmen der Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren eine wesentliche Hilfestellung leisten. Eine Grundvoraussetzung sind dabei der gezielte Einsatz immunhistochemischer Marker und die Kombination mit der Morphologie. In einer Studie konnten mithilfe von 4 Markern (WT1, Napsin A, Progesteronrezeptor und TP53) 88 % der

Ovarialkarzinome korrekt klassifiziert werden, die Ergänzung von 4 weiteren Antikörpern (CDKN2A, TFF3, ARID1A und Vimentin) führte zu einer Steigerung auf 93 % [13]. Die Antikörper CDKN2A bzw. TFF3 haben dabei zu einer verbesserten Detektionsrate von low-grade serösen bzw. muzinösen Karzinomen geführt. Dieser von Köbel und Kollegen vorgeschlagene diagnostische Algorithmus, an dieser Stelle leicht modifiziert (Abb. 13), ist nicht zuletzt aufgrund seiner wissenschaftlichen Validierung für den Alltag zu empfehlen und kann durch weitere Antikörper aus Tab. 5 weiter ergänzt werden [13]. Gegenüber dem publizierten Algorithmus ist hier als erster Schritt die Untersuchung mit Antikörpern gegen PAX8 angeführt, das in allen primären Ovarialtumoren exprimiert wird, allerdings nur in 65 % der primären muzinösen Ovarialkarzinome [36]. PAX8 fehlt weitgehend in Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt und der Mamma, findet sich aber in Nierenzellkarzinomen, Schilddrüsenkarzinomen und neuroendokrinen Tumoren [16].

Tab. 5 Differenzialdiagnose epithelialer Ovarialtumoren mittels Immunhistochemie

Tumortyp	Antikörper
Low-grade serös	ER+/PR+/WT1+/p53 wt/Ki-67 niedrig
High-grade serös	ER+/PR+/WT1+/p53 mut/Ki-67 hoch
Endometrioid	ER+/PR+/WT1-/PTEN-/p53 wt oder mut/ARID1A-
Seromuzinös	ER+/PR+/WT1- oder +
Klarzellig	ER-/PR+/HNF1β+/Napsin A+/AMACR+/ARID1A-
Muzinös	ER-/PR-/WT1-/CK7+/CK20+ oder -/CDX2+ oder -/TFF3+

AMACR Racemase. ER Östrogenrezeptoren, *mut* mutationsspezifische Immunreaktivität, PR Progesteronrezeptoren, *wt* wildtypspezifische Immunreaktivität

Fazit für die Praxis

- Eine atypische Epithelproliferation in <10 % von Zystadenomen hat keine prognostische Relevanz.
- Wesentliche Formen der Invasion sind: unregelmäßige Verteilung von Tumorzellnestern in spaltförmigen Hohlräumen; Konfluenz von Drüsen mit kribriformen und labyrinthischem Muster; knotiges Invasionsmuster. Letzteres ist typisch für Metastasen.
- Die Abgrenzung von low-grade serösen und high-grade serösen Karzinomen basiert auf dem Ausmaß der Kernpolymorphie bzw. -atypie und dem Mitosegehalt.
- Seromuzinöse Tumoren zeigen eine Mischung unterschiedlicher Epitheltypen.
- Muzinöse und endometrioiden Tumoren müssen gegenüber Metastasen aus dem Gastrointestinaltrakt und der Cervix uteri abgegrenzt werden. Die Differenzialdiagnose basiert neben der Immunhistochemie auf Morphologie, klinischen Befunden und bildgebenden Verfahren.
- Endometrioiden Ovarialtumoren müssen differenzialdiagnostisch gegenüber neuroendokrinen Tumoren und Tumoren mit Sertoli-Zell-Differenzierung abgegrenzt werden.

Korrespondenzadresse

Prim. Univ.-Prof. Dr. S. F. Lax
 Institut für Klinische Pathologie und Molekularpathologie, LKH Graz II, Standort West, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Graz
 Göttinger Straße 22, 8020 Graz, Österreich
 sigurd.lax@kages.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. F. Lax gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Ali RH, Kalloger SE, Santos JL et al (2013) Stage II to IV low-grade serous carcinoma of the ovary is associated with a poor prognosis: a clinicopathologic study of 32 patients from a population-based tumor registry. *Int J Gynecol Pathol* 32:529–535
- Allison KH, Swisher EM, Kerkering KM et al (2008) Defining an appropriate threshold for the diagnosis of serous borderline tumor of the ovary: when is a full staging procedure unnecessary? *Int J Gynecol Pathol* 27:10–17
- Ardighieri L, Zeppernick F, Hannibal CG et al (2014) Mutational analysis of BRAF and KRAS in ovarian serous borderline (atypical proliferative) tumours and associated peritoneal implants. *J Pathol* 232:16–22
- Bell DA, Scully RE (1985) Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer* 56:2922–2931
- Bell DA, Scully RE (1990) Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases. *Hum Pathol* 21:397–403
- Bell KA, Kurman RJ (2000) A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 24:1465–1479
- Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ (1996) Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A

distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 20:1319–1330

- Ellenson LH, Carinelli SG, Cho KR et al (2014) Endometrioid tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, S 29–32
- Gilks CB, Bell DA, Huntsman D et al (2014) Clear cell tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, S 33–35
- Hannibal CG, Vang R, Junge J et al (2014) A nationwide study of serous "borderline" ovarian tumors in Denmark 1978–2002: centralized pathology review and overall survival compared with the general population. *Gynecol Oncol* 134:267–273
- Hannibal CG, Vang R, Junge J et al (2017) A nationwide study of ovarian serous borderline tumors in Denmark 1978–2002. Risk of recurrence, and development of ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 144:174–180
- Köbel M, Bell DA, Carcangiu ML et al (2014) Seromucinous tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. IARC Press, Lyon, S 38–40
- Köbel M, Rahimi K, Rambau PF et al (2016) An immunohistochemical algorithm for ovarian carcinoma typing. *Int J Gynecol Pathol* 35:430–441
- Kurman RJ (2013) Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 24(Suppl 10):x16–x21
- Kurman RJ, Shih Ie M (2016) Seromucinous tumors of the ovary. What's in a name? *Int J Gynecol Pathol* 35:78–81
- Laury AR, Perets R, Piao H et al (2011) A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 35:816–826
- Lee KR, Young RH (2003) The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 27:281–292
- Longacre TA, Bell DA, Malpica A et al (2014) Mucinous tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, S 25–28
- Longacre TA, Mckenney JK, Tazelaar HD et al (2005) Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term () or =5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 29:707–723
- Magrill J, Karnezis AN, Tessier-Cloutier B et al (2018) Tubo-ovarian transitional cell carcinoma and high-grade serous carcinoma show subtly different immunohistochemistry profiles. *Int J Gynecol Pathol*. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000538>
- Malpica A, Deavers MT, Tornos C et al (2007) Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31:1168–1174
- McCluggage WG, Judge MJ, Clarke BA et al (2015) Data set for reporting of ovary, fallopian tube and primary peritoneal carcinoma: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Mod Pathol* 28:1101–1122
- Moh M, Krings G, Ates D et al (2016) SATB2 expression distinguishes ovarian metastases of colorectal and appendiceal origin from primary

Aktuelle Therapiekonzepte bei Kopf-Hals-Tumoren

Highlights des ASCO-Meetings 2018

Alle Jahre wieder findet der Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in Chicago statt. Der mit über 40.000 Teilnehmern weltweit

größte internationale Kongress ist ein wichtiger Impulsgeber für die Diagnostik und Therapie von Krebspatienten. Längst ist Multimodalität und Interdisziplinarität der klinische Standard bei fortgeschrittenen Kopf-Hals-Karzinomen, was auch bei der Vorstellung verschiedener klinischer Studien verdeutlicht wird. Inzwischen hat diese Tumorentität das ursprüngliche Nischendasein verlassen und wird diagnostisch wie auch therapeutisch durch eine hohe Spezialisierung der Experten u. a. aus den Bereichen Kopf-Hals-Chirurgie, Strahlentherapie und Onkologie geprägt.

In den folgenden Übersichtsartikeln der *HNO 12/2018* werden die wichtigsten Studienergebnisse zur Behandlung von Kopf-Hals-Malignomen zusammengefasst und dabei kritisch in den Kontext der Studienergebnisse der vergangenen Jahre eingeordnet:

- Immuntherapie von Kopf-Hals-Tumoren
- Update zu HPV-assoziierten Kopf-Hals-Karzinomen
- Neue Aspekte in der Therapie von Schilddrüsenkarzinomen
- Strahlentherapeutische Studien bei Kopf-Hals-Tumoren

Suchen Sie noch mehr zum Thema?

Mit e.Med HNO – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“

- ovarian tumors of mucinous or endometrioid type. *Am J Surg Pathol* 40:419–432
24. Mooney J, Silva E, Tornos C et al (1997) Unusual features of serous neoplasms of low malignant potential during pregnancy. *Gynecol Oncol* 65:30–35
 25. Rambau PF, McIntyre JB, Taylor J et al (2017) Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 41:685–695
 26. Rodriguez IM, Prat J (2002) Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 26:139–152
 27. Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB et al (2004) Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 35:949–960
 28. Roth LM, Emerson RE, Ulbright TM (2003) Ovarian endometrioid tumors of low malignant potential: a clinicopathologic study of 30 cases with comparison to well-differentiated endometrioid adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 27:1253–1259
 29. Roth LM, Langley FA, Fox H et al (1984) Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. *Cancer* 53:1156–1163
 30. Schmoekel E, Kirchner T, Mayr D (2018) SATB2 is a supportive marker for the differentiation of a primary mucinous tumor of the ovary and an ovarian metastasis of a low-grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN): a series of seven cases. *Pathol Res Pract* 214:426–430
 31. Seidman JD, Bell DA, Crum CP et al (2014) Serous tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, S 17–24
 32. Seidman JD, Soslow RA, Vang R et al (2004) Borderline ovarian tumors: diverse contemporary viewpoints on terminology and diagnostic criteria with illustrative images. *Hum Pathol* 35:918–933
 33. Shappell HW, Riopel MA, Smith Sehdev AE et al (2002) Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: atypical proliferative (borderline) tumors, intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 26:1529–1541
 34. Smith Sehdev AE, Sehdev PS, Kurman RJ (2003) Noninvasive and invasive micropapillary (low-grade) serous carcinoma of the ovary: a clinicopathologic analysis of 135 cases. *Am J Surg Pathol* 27:725–736
 35. Soslow RA, Han G, Park KJ et al (2012) Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma. *Mod Pathol* 25:625–636
 36. Strickland S, Parra-Herran C (2016) Immunohistochemical characterization of appendiceal mucinous neoplasms and the value of special AT-rich sequence-binding protein 2 in their distinction from primary ovarian mucinous tumours. *Histopathology* 68:977–987
 37. Vang R, Cheung ANY, Kommos F et al (2014) Secondary tumours of the ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Hrsg) WHO classification of tumours of female reproductive organs. IARC Press, Lyon, S 83–86
 38. Vang R, Gown AM, Farinola M et al (2007) p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 31:653–663
 39. Wittekind C (Hrsg) (2018) TNM Klassifikation maligner Tumoren. Wiley-VCH, Weinheim
 40. Yemelyanova AV, Vang R, Judson K et al (2008) Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. *Am J Surg Pathol* 32:128–138